Série A n° 3954
N° d'ordre :
4 805

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE

DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

par

Mariette SFEZ

1re THÈSE : ACTIVITÉS THYROIDIENNES MATERNELLES ET FŒTALES ET RAPPORTS ENTRE LA FEMELLE GESTANTE ET LE FŒTUS.

2me THÈSE : PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 27 Juin 1962, devant la Commission d'Examen.

M. JOST	Président
Mlle LE BRETON	Examinateurs
M. MOREL	

Série A n° 3954
N° d'ordre :
4 805

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE

DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

par

Mariette SFEZ

1re THÈSE : ACTIVITÉS THYROIDIENNES MATERNELLES ET FŒTALES ET RAPPORTS ENTRE LA FEMELLE GESTANTE ET LE FŒTUS.

2me THÈSE : PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 27 Juin 1962, devant la Commission d'Examen.

M. JOST	Président
Mlle LE BRETON	Examinateurs
M. MOREL	

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen ..... M. ZAMANSKY

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre sup.
DE BROGLIE	T	Théories physiques.
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.
GRASSE	T	Evolution des êtres organisés.
PREVOST	T	Chimie organique.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.
WYART	T	Minéralogie et Cristal.
TEISSIER	T	Zoologie.
MANGENOT	T	Biologie Vég. (Orsay).
AUGER	T	Physique quantique et Relativité.
MONNIER	T	Physiologie générale.
PIVETEAU	T	Paléontologie.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).
CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).
LAFFITTE	T	Chimie générale.
FAVARD	T	Géométrie supérieure.
COULOMB	T	Physique du Globe.
Mlle COUSIN	T	Biologie animale (S.P.C.N.).
CHRETIEN	T	Chimie minérale.
DRACH	T	Zoologie.
KASTLER	T	Physique (E.N.S.).
EPHRUSSI	T	Génétique.
RIVIERE	T	Géologie S.P.C.N. et sédim.
GAUTHERET	T	Biologie Vég. (P.C.B.).
LUCAS R.	T	Recherches Physiques.
THOMAS A.	T	Biologie cellulaire.
ARNULF	T	Optique appliquée.
MORAND	T	Physique Enseignement.
SOLEILLET	T	Physique (P.C.B.).
FORTIER	T	Mécanique exp. des Fluides.
DANJON	T	Astronomie.
PETIT	T	Biologie Maritime.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.
GALLIEN	T	Embryologie.
EICHHORN	T	Botanique.
DE CUGNAC	T	Biologie Végétale (S.P.C.N.).
Mlle CAUCHOIS	T	Chimie - Physique.
THELLIER	T	Physique du Globe.
L'HERITIER	T	Biologie générale (Orsay).
GRIVET	T	Radioélectricité (Orsay).
PONCIN	T	Mécanique générale.
DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des Nombres.
QUELET	T	Chimie organique.
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.
CUVILLIER	T	Micropaléontologie.
JUNG	T	Pétrographie.
TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.
WEIMANN	T	Chimie organique et struc.
JACQUINOT	T	Spectroscopie et physique céleste (Orsay).
VASSY	T	Physique de l'atmosphère.
DESTOUCHES	T	Théories Physiques.
AMIEL	T	Chimie générale.
HOCART	T	Minéralogie et Cristallog.
J.-P. MATHIEU	T	Physique (Optique).
COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.).
MAY	T	Zoologie (Orsay).
CHOQUET	T	Théorie des fonctions et Topologie.
FELDMANN	T	Biologie Végétale marine.
GUINIER	T	Physique des Solides (Orsay).
JOST	T	Physiologie comparée.
FORTET	T	Calcul des Probabilités et Physique mathématique.
SCHWARTZ	T	Calcul diff. et intégral.
CHOUARD	T	Physiologie Végétale.
MALAVARD	T	Aviation (Techn. Aéronaut.).
BRELOT	T	Calcul diff. et intégral.
NORMANT	T	Synthèse organique générale.
BENARD	T	Chimie minérale.
BUVAT	T	Botanique (E.N.S.).
DUGUE	T	Statistiques mathématiques.
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
ULRICH	T	Physiologie végétale.
MARECHAL	T	Optique théorique et appl.
KIRRMANN	T	Théories chimiques.
CHADEFAUD	T	Botanique.
Mlle LE BRETON	T	Physiologie de la nutri.
SALEM	T	Mathématiques générales.
LELONG	T	Applic. de l'analyse à la géométrie.
DEVILLERS	T	Anatomie et Histologie comp.
EHRESMANN	T	Topologie algébrique.
FRANÇON	T	Physique (S.P.C.N.).
GLANGEAUD	T	Géographie phys. et Géologie dynamique.
GODEMENT	T	Mathématiques (M.P.C.).
PISOT	T	Tech. mathém. de la Physique.
ROCH	T	Géologie.
SCHATZMAN	T	Astrophysique.
TERMIER	T	Paléontologie stratig.
ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.
LENNUIER	T	Physique (M.G.P.).
RIZET	T	Génétique (Orsay).
ROUTHIER	T	Géologie appliquée.
Mme TONNELAT	T	Physique théorique.
DIXMIER	T	Mathématiques (M.P.C.).
SOUCHAY	T	Chimie générale.
AIGRAIN	T	Electrotechnique générale.
BRUSSET	T	Chimie systématique.
M. LEVY	T	Physique théorique des hautes énergies (Orsay).
Mme CHAIX	T	Chimie biologique
Mme HUREL-PY		Biologie végétale (P.C.B.).
PIAUX	T	Chimie (M.P.C.).
BRUN	T	Mécan. théorique des fluides.
LEDERER	T	Chimie biologique.
Mme DUBREIL	T	Mathém. (agrégation).
Mme LELONG	T	Mathématiques (E.N.S.).
BELLAIR	T	Géologie (S.P.C.N.).
COTTE	T	Physique électricité.
DUBOIS J.-E.	T	Chimie organique.
LAMOTTE	T	Zoologie (E.N.S.).
MICHEL A.	T	Chimie minérale (Orsay).
OLMER	T	Energétique générale.
ROUAULT	T	Electricité (Orsay).
GAUTHIER	T	Mécanique appliquée.

BARCHEWITZ	T	Chimie - Physique.
BROSSEL	T	Physique atomique.
BUSER		Physiologie comparée.
CAMUS		Physiologie vég. BMPV.
CASTAING	T	Physique (Orsay).
CURIEN	T	Minéralogie et Cristallog.
MOYSE	T	Physiologie vég. (Orsay).
NOIROT		Evolution des êtres org.
PANNETIER	T	Chimie générale (Orsay).
POSSOMPES	T	Zoologie.
PULLMANN	T	Chimie théorique.
TEILLAC	T	Physique nucl. et radio-activité.
TONNELAT	T	Biologie physico-chimique.
VILLE	T	Économétrie.
WILLEMART		Chimie (P.C.B.).
DODE	T	Chimie (Orsay).
FREYMANN	T	Recherches physiques.
GUINOCHET	T	Biologie vég. (S.P.C.N.) (Orsay).
ROLLET	T	Chimie (P.C.B.).
Mlle JOSIEN	T	Chimie (S.P.C.N.).
CHEVALLEY	T	Géométrie algébrique et théorie des groupes.
ARNOULT	T	Electronique (Orsay).
CHAPELLE	T	Physique (Orsay).
DELANGE	T	Mathématiques (Orsay).
DENY	T	Mathématiques Géné. (Orsay).
GERMAIN	T	Mécan. théor. des fluides.
LUCAS G.	T	Géologie.
ALLARD	T	Chimie - Physique.
BERTHELOT	T	Phys. Fondamentale des Hautes Energies (Orsay).
BRICART	T	Météorologie et phys. de l'atmosphère.
Mme ALBE-FESSARD		Psychophysiologie.
FRIEDEL		Physique des Solides (Orsay).
M. JULIA		Etudes des Moléculaires naturelles complexes.
LENDER	T	Biol. animale (S.P.C.N.) (Orsay).
MAGAT		Physico-chimie des radio-éléments.
Mlle QUINTIN	T	Electrochimie.
MONOD	T	Chimie du métabolisme.
BENOIT	T	Physiol. anim. (Orsay).
DE POSSEL	T	Analyse numérique.
CHARLOT	T	Chimie analytique.
HAISSINSKY	T	Radiochimie.
LEMEE	T	Physiol. vég. BMPV (Orsay).
GUERIN	T	Chimie (M.P.C.) (Orsay).
CHATELET M.		Chimie (P.C.B.).
JEAN	T	Physique nucléaire (Orsay).
MATTLER	T	Physique (S.P.C.N.).
MICHEL L.		Phys. théor. des Hautes Energies (Orsay).
BERGERARD		Zoologie (Orsay).
BERTEIN		Electronique (Orsay).
BOUISSIERES		Chimie des radioéléments (Orsay).
Mme COUTURE		Thermodynamique et Méc. physique.
ELLENBERGER		Géologie appl. s. le terr.
FRANC		Biol. animale (P.C.B.).
SCHNELL		Botanique tropicale (Orsay).
STOLKOWSKY		Physiologie générale.
ACHER		Chimie biol. (Orsay).
BAUDOIN		Biologie animale (P.C.B.).
BEAUMONT		Biologie animale (S.P.C.N.).
BLAMONT		Géophysique ionosphère.
BOURREAU		Botanique.
CURIE D.		Physique (M.G.P.).
DURAND-DELGA		Géologie.
FREON	T	Chimie organique (Orsay).
HELLER		Physiologie végétale.
TORTRAT		Calcul des probabilités.
CAILLEUX		Géologie (S.P.C.N.).
MAGNAN	T	Physique (S.P.C.N.).
DAUDEL	T	Mécanique ondulatoire appl. à la Chim. théor. et à la Phys. nucl.
Mlle FOURCROY		Biol. végétale (S.P.C.N.).
Mme CHOQUET-BRUHAT	T	Méc. analytique et Méc. céleste.
Mlle VEIL		Physiologie générale.
LWOFF	T	Microbiologie.
SIESTRUNCK	T	Mécan. phys. et expérim.
LACOMBE	T	Métallur. des métaux nucl.
BROCHARD	T	Physique (P.C.B.) (Orsay).
CABANNES	T	Mécanique générale.
LESIEUR	T	Mathématiques (M.P.C.) (Orsay).
MAZET	T	Mécanique générale (Orsay).
CAIRE		Géographie phys. et Géol. dynamique.
COMOLET		Mécanique des fluides.
CORABŒUF		Physiologie animale.
DELLOUE		Physique de l'exosphère.
GORENFLOT		Botanique II (Orsay).
HOUILLON		Biologie animale (P.C.B.).
JULLIEN J.		Chimie (P.C.B.).
MALGRANGE		Tech. math. de la Phys.
OLIVIER		Antropologie.
NOZERAN	T	Botanique II (Orsay).
BLANC-LAPIERRE		Physique (E.N.S.) (Orsay).

Secrétaire général ..... R. POULLAIN

A ma mère

A ma famille

A mon maître

Monsieur le Recteur Jean ROCHE

qui a bien voulu m'accueillir dans son laboratoire et a dirigé mes recherches avec sa grande bienveillance. Qu'il veuille bien accepter ici l'expression de mon attachement respectueux et de ma reconnaissance.

A Mademoiselle B. NATAF

avec mes sentiments de profonde gratitude pour m'avoir guidée tout au long de ce travail avec sollicitude et amitié.

A mon jury de thèse :

Monsieur le Professeur A. JOST

qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider cette thèse

Mademoiselle le Professeur E. LE BRETON

Monsieur le Docteur F. MOREL

INTRODUCTION

L'intérêt que les physiologistes et les biochimistes ont porté depuis de nombreuses années à la question du fonctionnement de la thyroïde pendant la gestation trouve son explication dans le fait que la glande thyroïde subit certaines modifications au cours d'une gestation normale.

Au cours de recherches antérieures, nous avions déjà étudié certains problèmes biochimiques et enzymatiques liés à la gestation. Grâce aux études effectuées simultanément dans le Laboratoire de Biochimie Générale et Comparée du Collège de France sur la glande thyroïde et sur le métabolisme des hormones thyroïdiennes, nous nous sommes également intéressé aux problèmes touchant au fonctionnement de la thyroïde pendant la gestation.

Notre intérêt s'est porté plus particulièrement sur certains de ces problèmes, à savoir :

1) - le passage des iodures et des hormones thyroïdiennes de l'organisme maternel aux foetus et en sens inverse;

2) - les modifications du fonctionnement thyroïdien au cours de la gestation;

3) - le fonctionnement de la thyroïde foetale et le métabolisme des hormones thyroïdiennes chez le nouveau-né.

Nous nous proposons tout d'abord de passer en revue les principaux travaux relatifs à ces problèmes. Nous exposerons ensuite les résultats de nos propres recherches sur la fonction thyroïdienne chez la femelle gestante et chez le foetus.

TRAVAUX ANTERIEURS

1.- PASSAGE DES IODURES ET DES HORMONES THYROÏDIENNES A TRAVERS LE PLACENTA

Les premières études expérimentales sur le transfert des substances de la mère au foetus à travers la barrière placentaire ont été publiées en 1817 par MAYER (144), qui a administré de l'indigo et de la safranine à des lapines gestantes. A la suite de ces travaux, un grand nombre de recherches ont été poursuivies sur ce sujet et le lecteur trouvera dans une excellente revue générale de NICLOUX (165) le résumé de celles antérieures à 1909.

a/ Passage des iodures à travers le placenta

Dès 1859, SCHAUENSTEIN et SPAETH (213) ont signalé le passage de l'iodure de potassium dans l'eau de l'amnios chez la femme. Des résultats du même ordre ont été obtenus en 1872 par GUSSEROW (87). Quelques années plus tard, KRUKENBERG (125), confirmant les travaux de ses prédécesseurs, a montré que l'iodure de potassium administré à des femelles gestantes est capable de traverser la barrière placentaire, que la perméabilité de cet organe se modifie au cours de la gestation

et que, plus on approche du terme, plus le transfert de cette substance se fait facilement. Ceci est en accord avec les travaux plus récents de MOSSMAN (156) qui a indiqué que, à la fin de la gestation du Lapin, l'endothélium foetal constitue la barrière principale entre les circulations de la mère et de l'embryon.

C'est au début du XXème siècle que s'est développée l'utilisation thérapeutique de l'iode. Le myxoedème foetal chez le Porc a été efficacement combattu par l'addition journalière d'un gramme d'iodure de potassium à l'alimentation maternelle (218). C'est, en outre, grâce à des traitements empiriques de cette sorte que l'on a pu aboutir à la régression du crétinisme dans certaines régions de la Suisse (40). Il faut cependant attendre les travaux de HUDSON (102) en 1931 pour avoir des données plus précises sur ce sujet. Cet auteur, en effet, utilisant des méthodes analytiques plus exactes, a été en mesure d'affirmer que les iodures passent à travers le placenta et atteignent la thyroïde du foetus.

Une ère nouvelle s'ouvre alors en Biochimie avec l'introduction des isotopes radioactifs. HERTZ et ses collaborateurs (97) ont appliqué les premiers cette méthode de recherches à l'étude de la physiologie thyroïdienne. Par la suite, de bonnes autoradiographies de thyroïdes humaines normales et pathologiques ont été obtenues par HAMILTON (90). Utilisant la même technique, GORBMAN et EVANS (77) ont montré

qu'à partir d'un certain stade de son développement le foetus de Rat fixe une quantité importante du radioiode administré à la mère. Dès 1944, JOLIOT et collaborateurs (109) ont signalé, chez le Lapin, le passage de l'iode radioactif de la mère aux foetus vers le milieu de la gestation. Plus tard, des études plus précises sur la répartition du radioiode dans les sangs maternel et foetal ont été poursuivies sur plusieurs espèces animales (Lapin, Cobaye, Vache) (71, 78, 79, 88, 98, 115, 129, 131) permettant de conclure que, lorsque l'on administre du radioiode à la mère, le plasma foetal devient rapidement plus radioactif que le plasma maternel. D'autre part, le passage des iodures du foetus à la mère a été signalé chez le Lapin (76, 114).

b/ Passage des hormones thyroïdiennes à travers le placenta

S'il est généralement admis que l'iode inorganique traverse le placenta chez diverses espèces animales, il n'en est pas de même en ce qui concerne les hormones thyroïdiennes. Au contraire, les recherches faites sur le passage de ces hormones à travers le placenta ont plutôt donné lieu à des résultats peu concordants.

Dès 1929, des observations cliniques semblaient indiquer une transmission possible de l'hormone thyroïdienne maternelle (143). Cependant, à la même époque, COURRIER et

ARON (35) s'intéressant également à ce problème ont recherché si les hormones thyroïdiennes administrées à la mère pouvaient agir sur le foetus en traversant le placenta. Ces auteurs ont conclu que la thyroxine ne franchit pas cette barrière chez le Chien et le Cobaye. En 1938, GRUNBRECHT et LOESER (86) ont observé des modifications des cellules épithéliales de la thyroïde foetale du Rat et du Cobaye après injections de thyroxine à la femelle gestante. Ce résultat indiquerait que cette hormone traverse le placenta. L'année suivante, THERESA (239) a signalé que des injections d'hormones thyroïdiennes à des lapines gestantes, à partir du 15ème jour de la gestation et jusqu'à la mise-bas, accélèrent la différenciation morphologique de la thyroïde du nouveau-né. L'auteur utilise ces observations pour affirmer qu'une partie de l'hormone injectée a atteint le foetus, bien qu'il soit généralement admis que l'injection d'hormones inhibe plutôt qu'elle ne stimule la fonction thyroïdienne.

A la même époque, chez la femme, McCLENDON et McLENNAN (145) ont conclu à une absence de passage de l'hormone thyroïdienne ou à un passage extrêmement lent de celle-ci, sans qu'un équilibre soit établi entre taux maternel et taux foetal. Plus tard, cependant, d'autres observations cliniques (24) ont paru démontrer qu'il existe, au contraire, un transfert d'hormone thyroïdienne dans les deux sens à travers le placenta. Utilisant les données de HUGHES (103),

à savoir que les antithyroïdiens administrés à un rat gestant provoquent l'hypertrophie et l'hyperplasie de la thyroïde des foetus, PETERSON et YOUNG (178) ont réalisé chez le Cobaye une diminution de ces effets en administrant de la thyroxine aux mères. L'hormone traverserait donc le placenta, freinerait l'activité de l'hypophyse du foetus et empêcherait l'hypertrophie des thyroïdes foetales. Toutefois ce résultat n'a pas été obtenu par KEYNES (119) qui a signalé, à la même époque, le cas d'un goitre chez un nouveau-né humain dont la mère, pendant la grossesse, avait été traitée à la fois par du propylthiouracile et par la thyroxine (500 μ g). Ceci démontrerait que la thyroxine (T_4) n'a pas traversé le placenta humain, conclusion à laquelle ont abouti aussi BERGER et NELKEN (15) quelques années plus tard.

Cependant, de nouvelles recherches sur le passage transplacentaire des hormones thyroïdiennes ont été entreprises grâce à la possibilité de marquer la thyroxine et ses dérivés avec de l'iode radioactif. Dès 1944, il a été signalé (109) que chez la lapine, vers le milieu de la gestation, la thyroxine radioactive passe très lentement vers le foetus. Plus tard, HIRVONEN et LYBECK (98, 135) étudiant chez le Cobaye le passage de la radiothyroxine de la mère aux foetus et en sens inverse ont conclu que cette hormone ne traverse pratiquement pas la barrière placentaire, du moins dans les premières heures qui suivent l'injection.

2.- MODIFICATIONS DE LA FONCTION THYROÏDIENNE AU COURS DE LA GESTATION

Un autre problème qui a attiré l'attention des chercheurs intéressés par la gestation, et en particulier par la grossesse chez la femme, est celui des modifications qu'entraîne cet état sur la structure et le fonctionnement de la thyroïde. Cette glande est alors souvent hypertrophiée (69, 139, 157, 231) et fixe une quantité d'^{131}I plus élevée que normalement (66, 89, 168, 182). Cependant, après la délivrance, cette fixation s'abaisse à nouveau et peut même atteindre des valeurs inférieures à la normale (182). Pendant la grossesse, on a constaté également dans le plasma maternel un taux plus élevé de l'iode lié aux protéines ("Protein-bound iodine", P B I) (23, 41, 95, 210, 216, 231) qui semblerait être dû à une augmentation de la thyroxine circulante (41,66).

Cette augmentation du P B I n'est cependant pas associée à des modifications du métabolisme de base, du moins pendant la première moitié de la gestation; une élévation de ce métabolisme se produit néanmoins à partir du 7ème mois de la grossesse (69, 212). Il se pourrait que les taux plus élevés du P B I soient liés à l'augmentation de la capacité des protéines plasmatiques à fixer la thyroxine (augmentation de la "Thyroxine binding protein" T B P) observée par différents auteurs au cours de la grossesse (51, 53, 192, 195, 197, 233). En effet, la capacité des globulines (α_1,α_2)

du sérum à fixer la thyroxine ("Thyroxine-binding globulin" T B G) croît dès le deuxième mois de la gestation et ne retourne à la normale que plusieurs semaines après l'accouchement (195, 233). Cette augmentation de la concentration de la T B P est parallèle à celle d'autres protéines du sérum observée au cours de la gestation (34, 132, 174, 238). En outre, il convient de signaler qu'on a constaté une diminution de la fixation de la 3:5:3'-triiodothyronine radioactive par les érythrocytes (70, 91, 92, 194) et une diminution de la thyroxine libre du plasma mesurée par dialyse (32). De même une diminution de la fixation de radiothyroxine (148, 150) et de radiotriiodothyronine (149, 229) par les résines échangeuses d'ions a été enregistrée lorsque les hormones ont été ajoutées au sérum de femme enceinte.

Des travaux récents (13, 17, 18, 105) ont montré qu'en dehors des globulines, d'autres protéines sont susceptibles de transporter la thyroxine, en particulier la préalbumine ("Thyroxine-binding prealbumin", T B P A). Pendant la grossesse, il n'y a pas de changement de capacité de la T B P A (106) bien qu'une brusque diminution ait pu être constatée après la délivrance. Toutefois, il n'a été donné aucune explication de ce phénomène.

DOWLING et collaborateurs (52) ont suggéré que l'augmentation de la T B P serait due à l'abondance des oestrogènes chez la femme enceinte (219). En effet, ces

hormones provoquent une élévation de la T B P (52, 56) comparable à celle obtenue pendant la grossesse (53), ainsi que du P B I (56, 57, 58, 108).

Cependant, il convient de noter que certains auteurs, au contraire, n'ont enregistré aucune modification du P B I sous l'action des oestrogènes (55, 258). D'autre part, ces hormones provoquent aussi une diminution de la fixation de la radiotriiodothyronine par les érythrocytes (70, 91); de même, la fixation de triiodothyronine par des résines échangeuses d'ions subit des modifications en présence d'oestrogènes comparables à celles obtenues pendant la grossesse (229).

Cependant, chez d'autres espèces animales, la fonction thyroïdienne ne subit pas de changements aussi importants au cours de la gestation. Chez la Vache, en effet, seule une légère augmentation du P B I a été enregistrée (120, 225); il en est de même chez certains Singes, les Babouins (248), alors que, chez le Mouton, la fonction thyroïdienne n'est pas modifiée par la gestation (96, 199) et qu'aucune augmentation du P B I ni de la T B P n'a été signalée (3, 4). La gestation réduit l'activité thyroïdienne du Cobaye (122). On note une légère diminution de l'iode extractible par le butanol ("Butanol-extractable iodine", B E I) pendant la gestation chez le Rat (63). Le mécanisme de transport des hormones thyroïdiennes varie donc suivant les espèces animales et est souvent très différent de celui de l'Homme. En

particulier chez les animaux couramment utilisés dans les laboratoires (Souris, Rat, Cobaye, Lapin, Chat, Chien), le transport de la thyroxine s'effectue suivant des modalités propres à chaque espèce (6, 134,141,142,161,170, 193, 197).

3.- FONCTIONNEMENT DE LA THYROÏDE FOETALE

Chez l'Homme l'existence d'une fonction thyroïdienne foetale indépendante de celle de la mère s'appuie sur deux observations cliniques : des femmes hypothyroïdiennes peuvent donner naissance à des nouveau-nés apparemment normaux (175) et des nouveau-nés athyréotiques, présentant un retard dans l'ossification peuvent avoir une mère parfaitement normale (50).

Au cours de recherches entreprises pour mettre en évidence les premiers signes du fonctionnement thyroïdien foetal, on a observé, chez les Mammifères, de grandes variations d'une espèce à l'autre. L'affinité pour l'iode de la thyroïde foetale humaine débuterait entre la 12ème et la 14ème semaine de la grossesse, au moment où apparaissent les follicules contenant de la colloïde (5, 29, 94, 99, 256). La capacité de la T B P qui donne un reflet de la concentration de la protéine est, chez le nouveau-né, supérieure à celle de l'adulte mais inférieure à celle de la mère (53, 195, 211); en même temps, on note chez le nouveau-né une quantité de P B I légèrement plus élevée que chez l'adulte (15, 42, 53, 138, 195).

Chez la Vache, une quantité mesurable d'iode commence à s'accumuler dans les thyroïdes foetales dès le 60ème jour de la gestation et déjà à cette époque la thyroxine a pu être décelée dans la glande (28, 124). Au voisinage du terme, le corps thyroïde du foetus concentre très activement le radioiode injecté à la mère et il réalise avec une rapidité plus grande que celle-ci la synthèse de la thyroxine (78, 79). Pour VAN MIDDLESWORTH (247), le pouvoir de concentration d'^{131}I de la thyroïde embryonnaire augmente au cours de la gestation pour atteindre une valeur maxima à l'approche du terme.

Chez la Brebis, la fixation thyroïdienne foetale du radioiode commence au 50ème jour de la gestation, alors que les premiers follicules apparaissent au 52ème jour (8). La concentration en ^{131}I de la glande embryonnaire augmente à partir du 60ème jour et dépasse alors rapidement celle de la thyroïde maternelle (7, 255). Les iodotyrosines apparaissent entre le 70ème et le 80ème jour de la gestation, tandis que les iodothyronines ne sont synthétisées par la thyroïde foetale qu'à partir du 100ème jour (80). Ces résultats sont en accord avec ceux de ANNISON et LEWIS (4) qui ont observé chez la Brebis, vers le 100ème jour de la gestation, une accumulation importante d'iode dans la glande embryonnaire allant de pair avec un taux élevé du P B I dans le sang foetal.

L'iode inorganique a été décelé dans la glande foetale du Porc entre le 46ème et 50ème jour de la vie embryonnaire alors que les composés organiques iodés n'apparaissent qu'au 52ème jour (187).

Il se dégage des observations faites sur la Chatte (249) qu'au voisinage du terme le foetus métabolise ^{131}I de façon légèrement plus active que la mère.

Chez le Cobaye, on a pu montrer au moyen de méthodes autoradiographiques que c'est entre le 28ème et le 29ème jour que le radioiode commence à être fixé par la thyroïde embryonnaire (152); à 60 jours elle en fixe davantage que celle de la mère (130). La thyroglobuline a été mise en évidence à partir du 31ème jour et à 50 jours sa concentration dans la glande foetale est du même ordre que dans une thyroïde adulte (65).

Chez le Lapin, les travaux de JOST et de ses collaborateurs (111, 114, 115) ont montré que le stade de 22 jours environ représente un point de virage important dans le développement de la thyroïde de l'embryon. A 20 jours, la glande foetale commence à concentrer ^{131}I, mais c'est à partir du 22ème jour, au moment où les follicules s'enrichissent en colloïde, que son affinité pour l'iode augmente brusquement. Les travaux que ces auteurs ont réalisés sur des foetus décapités établissent que l'activité de la thyroïde

foetale peut s'installer entre le 19ème et le 22ème jour de la gestation sans nécessiter de contrôle hypophysaire. A partir de ce stade, l'activité thyroïdienne s'accroît considérablement, ce qui serait en relation avec une stimulation hypophysaire survenue à cette époque (112). Pour COURRIER et ZIZINE (38), l'excrétion par la thyroïde foetale du Lapin d'hormones thyroïdiennes dans le sang est si peu importante qu'elle n'exerce pas d'influence sur le test que les auteurs utilisent (rapport entre l'iode contenu dans les hématies et celui du plasma). WATERMAN et GORBMAN (251, 252) étudiant également les thyroïdes foetales du Lapin ont trouvé que la concentration d'^{131}I est antérieure à la formation des composés organiques iodés.

Le foetus de Lapin possède une T B P différente de celle de l'animal adulte (170). Cette protéine fait son apparition à 19 jours environ de la vie intrautérine. Le sérum foetal ne renferme pas de T B P adulte avant le 28ème jour de la gestation; à partir de ce stade les deux types de T B P (adulte et foetale) ont été mis en évidence. La capacité de la T B P foetale est bien inférieure à celle de la T B P adulte, mais son affinité pour lathyroxine est 5 fois supérieure (161). Le Lapin est le seul animal sur lequel on possède des informations concernant les protéines capables de fixer la thyroxine dans le sérum foetal.

Après injection d'^{131}I à des souris gestantes et mesure de la radioactivité des foetus entiers, SPEERT et collaborateurs (226) ont trouvé que la concentration de radioiode dans la thyroïde foetale commence dès le 16ème jour de la gestation. Par contre, JACOBSON et BRENT (107) ont signalé que ce phénomène se produit dès le 14-15ème jour de la gestation, avant l'apparition des premiers follicules (30). A partir du 17ème jour, la concentration moyenne de l'iode dans la thyroïde foetale dépasse légèrement celle de la mère (107). Une étude très récente de VAN HEYNINGEN (246) a confirmé les résultats de SPEERT et collaborateurs (226) en ce qui concerne la concentration du radioiode dans la thyroïde foetale qui semble bien commencer au 16ème jour de la gestation. Le même auteur a, en outre, pu démontrer que les iodotyrosines font leur apparition dans les glandes des foetus de souris âgés de 15 à 16 jours, en même temps donc que débute la concentration en iode minéral. La thyroxine ne semble être synthétisée qu'environ 24 heures plus tard.

Chez le Rat, des méthodes autoradiographiques (77, 151, 152) ont montré que c'est entre le 18ème et 19ème jour post coitum et au moment où débute la différenciation folliculaire que le radioiode se fixe dans la glande de l'embryon. En fin de gestation, la thyroïde foetale du Rat est , en outre, capable de synthétiser la thyroxine et de la sécréter dans le sang (74).

RESUME ET CONCLUSION DES TRAVAUX ANTERIEURS

OBJET DE RECHERCHES

1.- PASSAGE DES IODURES ET DES HORMONES THYROÏDIENNES A TRAVERS LE PLACENTA

a/ Iodures

Il ressort des travaux antérieurs que l'iode inorganique est capable de traverser la barrière placentaire chez diverses espèces animales. Certains auteurs (78, 79, 114, 115, 129) ont observé des différences importantes entre les radioactivités des sangs maternel et foetal lorsque le radioiode est injecté soit à la mère, soit aux foetus. Ces résultats tendent à suggérer que le placenta joue un rôle actif dans le transfert des iodures entre les organismes maternel et foetal. C'est pourquoi nous nous sommes tout d'abord proposé d'étudier le rôle éventuel du placenta en tant que régulateur des échanges materno-foetaux d'iodures chez des rattes en fin de gestation.

b/ Hormones thyroïdiennes

En ce qui concerne le passage transplacentaire des hormones thyroïdiennes, les résultats des travaux antérieurs

sont peu concordants. Au moment où nous avons entrepris nos recherches, seul le transfert de la thyroxine à travers les placentas de Femme, de Lapin et de Cobaye avait été envisagé par certains auteurs. Par contre, aucun travail de cet ordre n'avait été poursuivi sur le Rat. Cependant, parallèlement à nous, d'autres groupes de chercheurs ont étudié la perméabilité du placenta de diverses espèces animales à la triiodothyronine et les résultats obtenus ont été également contradictoires.

Après des recherches sur le passage de l'iode minéral à travers le placenta de Rat, nous avons étudié le transfert des hormones thyroïdiennes marquées, chez le Rat, de la mère au foetus et en sens inverse, en utilisant deux hormones particulièrement diffusibles, la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine et la 3:3'-diiodo-L-thyronine.

Nous ne nous sommes pas limité à l'étude de la perméabilité du placenta à ces hormones; nous avons également cherché à définir le rôle régulateur de cet organe dans leur transfert.

2.- MODIFICATIONS DE LA FONCTION THYROÏDIENNE AU COURS DE LA GESTATION

A la lumière des résultats exposés plus haut (pages 8, 9), il est clair que des modifications importantes de la

fonction thyroïdienne se produisent chez la Femme pendant la grossesse. Certains auteurs (52) les attribuent à l'abondance des oestrogènes dans le sang de la femme enceinte. Cette dernière hypothèse trouve un appui dans le fait que l'administration d'oestrogènes provoque chez la femme normale certains effets analogues à ceux observés pendant la grossesse. Aussi, nous nous sommes demandé si des modifications de la fonction thyroïdienne semblables à celles signalées chez la femme soit enceinte, soit traitée aux oestrogènes, se produisaient également chez le Rat.

De plus, dans le but de déterminer si la vitesse avec laquelle les hormones thyroïdiennes pénètrent dans les cellules est modifiée par la gestation, nous avons étudié dans les sangs des lapines normales et gestantes la vitesse de disparition de la 3:5:3'-triiodo-L-thyronineet de la L-thyroxine.

3.- FONCTIONNEMENT DE LA THYROÏDE FOETALE

Si le transfert des hormones thyroïdiennes à travers le placenta a été l'objet de nombreuses controverses, les auteurs sont d'accord pour affirmer l'existence d'une activité physiologique de la thyroïde foetale indépendante de l'organisme maternel à partir d'un certain stade du développement embryonnaire. Chez les Mammifères, la date d'apparition

des premiers signes du fonctionnement thyroïdien du foetus varie considérablement d'une espèce à l'autre. Chez le Rat, on a montré que l'iode minéral commence à être concentré dans la glande foetale vers la fin de la gestation. Cependant, à l'heure actuelle, on ne possède que peu de données en ce qui concerne le moment précis où débute l'activité physiologique de la glande thyroïdienne embryonnaire du Rat, et plus particulièrement le moment où la synthèse de corps organiques iodés dans cet organe commence. Aussi avons-nous étudié le fonctionnement de la thyroïde foetale du Rat à partir du 16ème jour post-coitum et jusqu'à la fin de la gestation.

PREMIERE PARTIE

PASSAGE DES IODURES ET DES HORMONES THYROÏDIENNES A TRAVERS LE PLACENTA

I.- TRANSFERT DES IODURES A TRAVERS LA BARRIERE PLACENTAIRE

INTRODUCTION

Dès la fin du XIXème siècle, on avait déjà montré que l'iode administré à des femelles gestantes pouvait traverser la barrière placentaire. Cette perméabilité se modifie au cours de la gestation, le transfert des iodures se faisant d'autant plus facilement qu'on approche du terme. L'utilisation de l'iode radioactif a permis par la suite de préciser ces données. Dès 1944, en effet, JOLIOT et collaborateurs (109) ont signalé, chez le Lapin, le passage d'^{131}I de la mère aux foetus vers le milieu de la gestation. Plus tard, JOST et collaborateurs (115) ont constaté, chez des lapines aux 21ème, 23ème, 28ème et 29ème jours de la gestation, que le radioiode passe très rapidement de la mère aux foetus et que le sang de ces derniers est, après un temps très court, au moins deux fois plus radioactif que celui de la mère. Pour

LOGOTHETOPOULOS et SCOTT (129), le rapport $\frac{\text{radioactivité du plasma foetal}}{\text{radioactivité du plasma maternel}}$ est de 1,5 à 5, une heure après l'administration d'iodure à la mère (Cobaye - Lapin). D'autre part, JOST, MOREL et MAROIS (114) ont retrouvé une certaine radioactivité dans le sang de lapine gestante, une heure après l'administration du radioiode aux foetus.

Chez la Vache, une étude précise sur la répartition du radioiode dans les sangs foetal et maternel a permis à GORBMAN et collaborateurs (78, 79) de tirer les conclusions suivantes : au voisinage du terme, la radioactivité du sang maternel est, vingt-quatre heures après l'injection d'une dose traceuse d'^{131}I à la mère, légèrement inférieure à celle du sang foetal (73 pour cent dans une expérience et 91 pour cent dans l'autre).

Partant de ces données, nous nous sommes tout d'abord attaché à l'étude du passage transplacentaire des iodures chez le Rat en fin de gestation; nous avons déterminé les taux plasmatiques maternel et foetal après administration d'iodures marqués soit à des femelles en fin de gestation, soit à leurs foetus. Nous nous sommes également demandé si le placenta jouait un rôle dans la régulation des échanges materno-foetaux d'iodures; nous avons essayé de le mettre en évidence. Enfin, nous avons complété cette étude par l'examen de la répartition des iodures dans quelques organes de rattes gestantes et dans le liquide amniotique.

MATERIEL ET METHODES

Nos recherches ont été poursuivies sur des rattes en fin de gestation (20 à 21 jours post-coitum) et thyroïdectomisées 15 minutes avant l'injection d'^{131}I Na, ce qui a permis d'éliminer l'intervention de la glande dans les essais.

Dans un premier groupe d'expériences, les femelles ont reçu par voie intramusculaire de l'iodure de sodium marqué à dose traceuse (70 µC d'^{131}I Na par animal) ou en présence d'entraîneur (70 µC d'^{131}I Na + 1 mg d'^{127}I Na par animal). Dans une deuxième série d'essais, les rattes ont été laparatomisées. Les foetus présents dans l'une des cornes utérines ont reçu par voie intramusculaire et répartis également entre chacun d'eux 70 µ C d'^{131}I Na à dose traceuse ou en présence d'entraîneur (1 mg d'^{127}I Na).

Dans les deux séries d'expériences, les animaux ont été sacrifiés 1 heure, 2 heures, 4 heures et demie (ou 5 heures), 10 heures, 17 heures et 22 heures après l'injection du radioiode. Le sang maternel a été recueilli par ponction cardiaque et celui des foetus au niveau de l'aorte. Divers organes ont ensuite été prélevés.

Parallèlement, nous avons effectué des prélèvements de sang à la queue des femelles gestantes toutes les demi-heures pendant les cinq heures suivant l'injection, soit à la mère, soit aux foetus présents dans l'une des cornes

utérines, d'une dose traceuse d'^{131}I Na.

La radioactivité des organes, solubilisés par Na OH N, et celle des plasmas ont été mesurées au moyen d'un compteur à gaz (Tracerlab) ou d'un compteur cloche (C.E.A.), en vue d'établir les rapports de répartition d'^{131}I par mg entre l'organe et les humeurs. Nous avons déterminé, en outre, le volume des espaces extracellulaires des organes au moyen du sodium marqué, ^{24}Na (140) injecté par voie intramusculaire à des femelles gestantes (^{24}NaCl avec entraîneur, en solution à 9 o/oo).

RESULTATS

1°) - Répartition d'^{131}I Na dans les sangs maternel et foetal

a/ Injection d'^{131}I Na à la mère :

Lorsque l'^{131}I Na est injecté à dose traceuse à des rattes en fin de gestation et thyroïdectomisées, le plasma des foetus devient très rapidement beaucoup plus radioactif que celui de la mère. Dans nos expériences,

le rapport $\frac{\text{radioactivité d'1 mg de plasma foetal}}{\text{radioactivité d'1 mg de plasma maternel}}$

est égal à 1,5 dès la première heure après l'injection. Ce rapport peut atteindre des valeurs plus élevées dans les heures qui suivent; le plasma foetal est toujours plus

radioactif que celui de la mère de 1 heure à 22 heures après l'administration du radioiode (Tableau I, Figure I).

Si l'injection est faite en présence d'entraîneur, c'est seulement à partir de la quatrième heure que le plasma des foetus devient nettement plus radioactif que celui de la mère.

Le rapport $\frac{\text{radioactivité d'1 mg de plasma foetal}}{\text{radioactivité d'1 mg de plasma maternel}}$ est égal à 1,52, quatre heures et demie après l'injection de l'iode alors que cette valeur était atteinte au bout d'une heure dans le cas précédent (Tableau I).

b/ Injection d'^{131}I Na aux foetus :

Les résultats sont notablement différents lorsque les iodures sont injectés aux foetus présents dans l'une des cornes utérines - (Tableau I, Figure II). De 1 heure à 22 heures après l'administration d'^{131}I Na à dose traceuse, la radioactivité du plasma de la femelle gestante est beaucoup plus faible que celle du plasma des foetus qui ont reçu l'injection du corps marqué.

Le rapport $\frac{\text{radioactivité d'1 mg de plasma foetal}}{\text{radioactivité d'1 mg de plasma maternel}}$ est toujours bien supérieur à l'unité; il est voisin de 5, cinq heures après l'injection du radioiode. Le transfert de l'iode à travers le placenta des foetus injectés à la mère à lieu mais il est peu intense.

TABLEAU I

Rapports des concentrations en ^{131}I dans les plasmas maternel et foetal après injection d'iodures marqués (avec ou sans entraîneur) soit à des rattes gestantes, soit à leurs foetus (moyennes).

Temps après injection	Injections d'iodures marqués à dose traceuse	Injections d'iodures marqués avec 1 mg d'I Na entraîneur
	Radioactivité d'1 mg plasma foetal / radioactivité d'1 mg plasma maternel	
I) Injection à la mère		
1 heure	1,50	0,40
2 "	2,08	1,21
4 " 30	-	1,52
5 "	1,36	-
10 "	1,80	2,06
17 "	1,59	-
22 "	5,40	2,10
II) Injection aux foetus		
1 heure	8,34	27,60
2 "	3,13	12,63
4 " 30	-	13,52
5 "	4,86	-
10 "	2,40	2,48
17 "	3,06	-
22 "	7,67	4,79

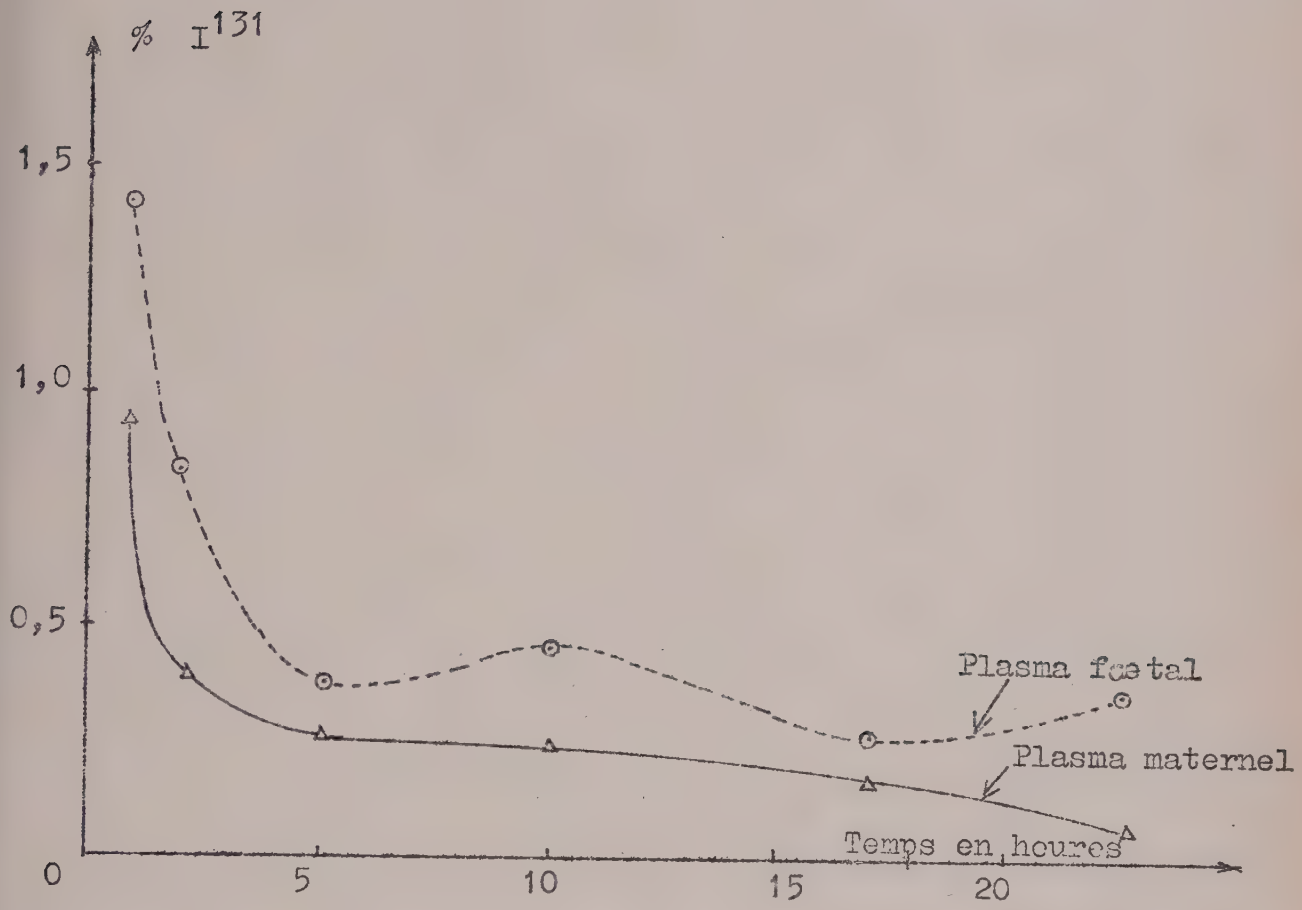

Figure I

Radioactivité des plasmas maternel et foetal après injection de 70 µ C d'$^{131}_{I}$ Na (dose traceuse) à des rattes en fin de gestation.

Abscisses : temps en heures après l'injection

Ordonnées : pour cent de la radioactivité injectée retenue par gramme.

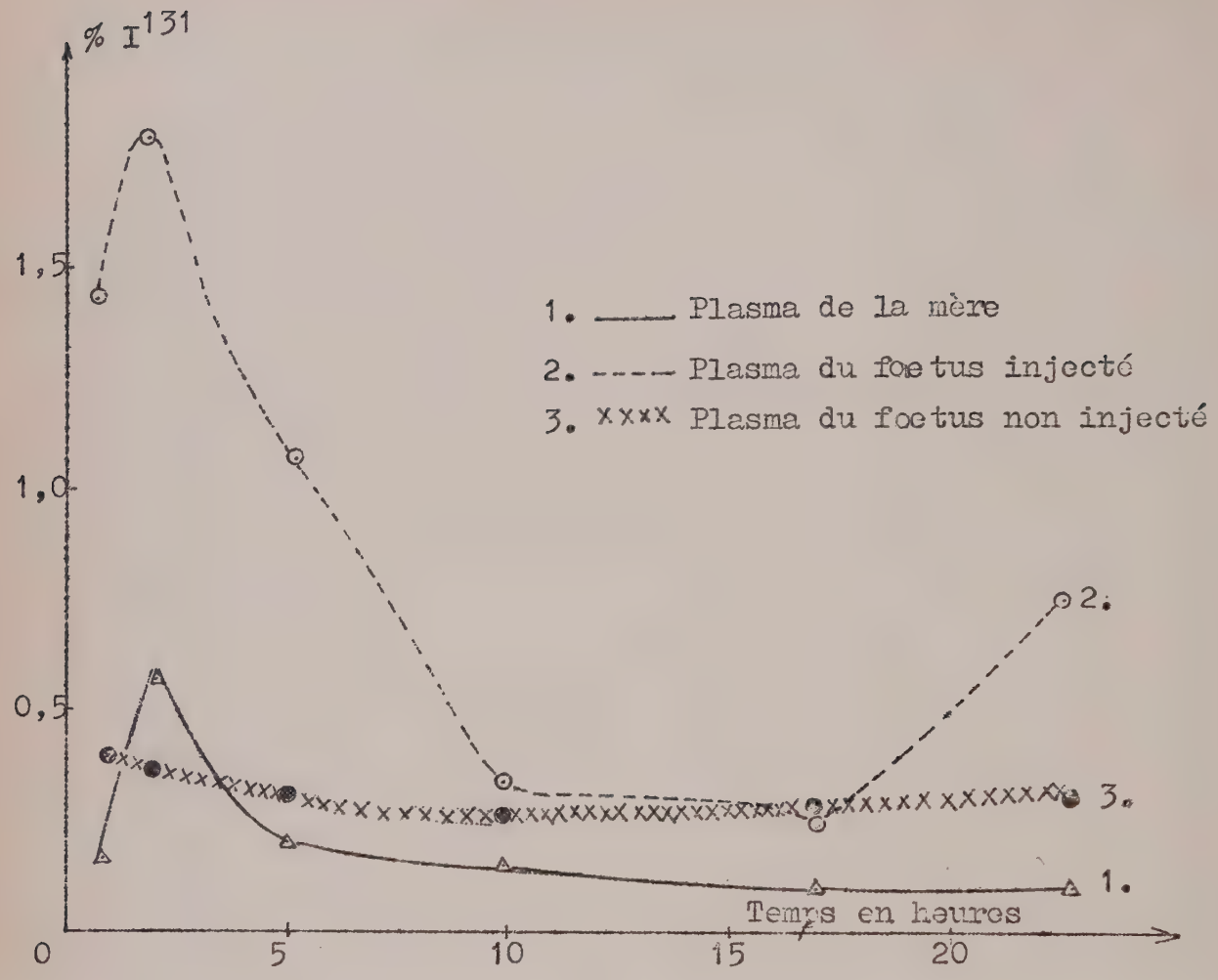

Figure II

Radioactivité du plasma de la mère et du plasma des foetus après injection de 70 µC d'^{131}I Na (dose traceuse) aux foetus présents dans l'une des cornes utérines de rattes en fin de gestation.

Abscisses : temps en heures après l'injection.

Ordonnées : pour cent de la radioactivité injectée retenue par gramme.

D'autre part, on trouve dans le sang des foetus non injectés une radioactivité qui est, à partir de 5 heures, bien supérieure à celle du plasma maternel. Le passage des iodures de la mère vers les foetus non injectés avait été précédemment signalé chez le Lapin par GERSTEN (76) et confirmé par la suite par LYBECK et HIRVONEN (135) chez le Cobaye.

Le sang, prélevé à la queue des femelles gestantes toutes les demi-heures pendant cinq heures, présente une radioactivité très faible, toujours inférieure à celle obtenue dans le sang des mères directement injectées. La comparaison des deux courbes (Figure III) montre que le passage d'iodures marqués se fait beaucoup plus difficilement du foetus à la mère que dans le sens inverse : le plasma maternel devient radioactif puisque le radioiode passe des foetus à la mère, mais, en même temps, il perd une partie de cette radioactivité laquelle retourne rapidement à la fois vers les foetus injectés et vers les foetus qui n'ont reçu aucune injection.

Quand on administre aux foetus des iodures marqués en présence d'entraîneur, le sang maternel demeure très faiblement radioactif (Fixation par gramme $< 0,2$ pour cent dans la plupart des cas). Quatre heures et demie après l'injection (aux foetus) d'^{131}I Na, le rapport

$$\frac{\text{radioactivité d'1 mg de plasma foetal}}{\text{radioactivité d'1 mg de plasma maternel}}$$

est supérieur à 13. Cependant, dix heures après, la valeur de

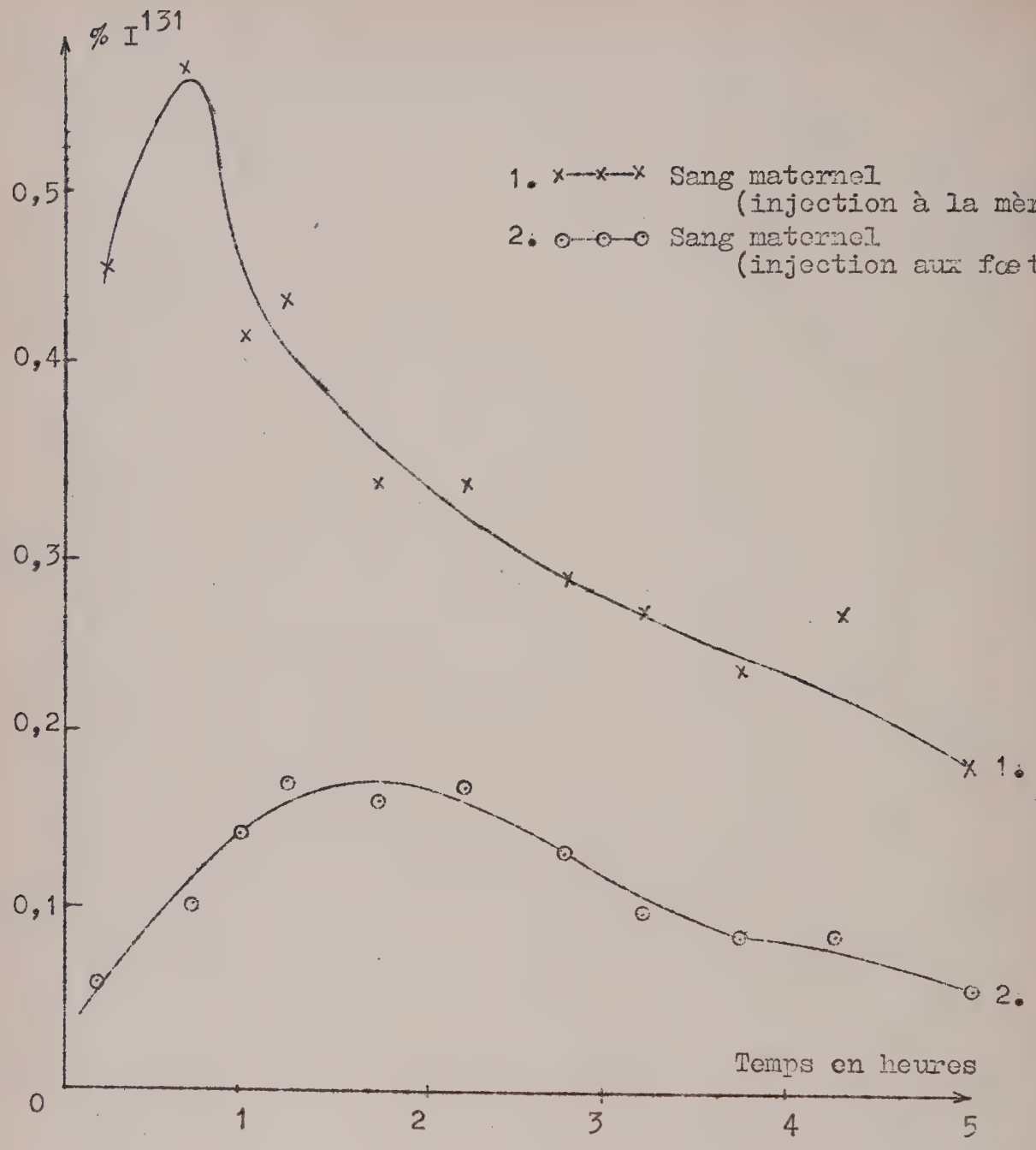

Figure III

Radioactivité du plasma maternel
après injection de 70 γ C d'^{131}I Na (dose traceuse)
à des rattes en fin de gestation ou à des foetus présents
dans l'une des cornes utérines.

Abscisses : temps en heures après l'injection.

Ordonnées : pour cent de la radioactivité injectée retenue par gramme.

ce rapport est à peu près équivalente à celle obtenue après administration d'^{131}I Na à dose traceuse (Tableau I). Le plasma des foetus non injectés présente alors une radioactivité (Fixation par gramme = 0,3 pour cent en moyenne) supérieure même, à partir de la cinquième heure, à celle du plasma maternel. Il semble donc, comme dans le cas précédent, que la teneur en radioactivité du plasma maternel soit la résultante de deux phénomènes : passage de l'iode du foetus injecté à la mère et passage de l'élément radioactif de la mère aux foetus (non injectés et injectés).

En résumé :

1) De l'iode radioactif (^{131}I Na) administré à dose traceuse à des rattes en fin de gestation est très rapidement retrouvé dans les foetus, dont le plasma est, dès la première heure, plus radioactif que celui de la mère. Ceci confirme les recherches antérieures poursuivies sur des vaches et des lapines non thyroïdectomisées (78, 79, 109, 115). Au moment où nous poursuivions nos recherches, publiées en 1956 (163), des expériences du même ordre ont été entreprises chez le Cobaye et le Lapin non thyroïdectomisés (71, 88, 98, 131).

Les rapports $\frac{\text{radioactivité sang foetal}}{\text{radioactivité sang maternel}}$

obtenus par les auteurs sont variables mais ils paraissent dans tous les cas être supérieurs à ceux observés chez le Rat (131, 163).

2) Après l'injection d'^{131}I Na aux foetus de Rat, la radioactivité plasmatique demeure toujours plus élevée chez ces derniers que chez la mère. Ces résultats (163) ont été confirmés aussi bien par HALL et MYANT (88) chez le Lapin que par LYBECK et HIRVONEN (135) chez le Cobaye.

3) Les échanges materno-foetaux d'iodures radioactifs paraissent relativement plus intenses quand ils portent sur une dose traceuse d'^{131}I Na que lorsque celle-ci a été administrée en présence d'entraîneur.

2°) - Concentration placentaire des iodures

a/ Injection d'^{131}I Na à la mère :

Nous venons d'établir que dans ce cas le plasma du foetus devient rapidement beaucoup plus radioactif que celui de la mère. Dans les premières heures qui suivent l'administration du radioiode à dose traceuse, le placenta présente une radioactivité importante bien supérieure à celle du plasma maternel, mais inférieure à celle du plasma foetal par gramme de tissu. Ce résultat a été confirmé chez le Lapin par HALL et MYANT (88) deux à trois heures après l'injection. Toutefois, dans nos expériences, à partir de la cinquième heure, la radioactivité placentaire devient supérieure à celle du plasma foetal et le demeure jusque vers la vingtième heure

(Figure IV - A). Ce fait nous a paru traduire la concentration des iodures par le placenta (163).

Pour nous en assurer, nous avons déterminé les rapports de répartition de ^{24}Na entre le plasma et le placenta. Treize heures après l'injection intramusculaire de ^{24}Na Cl, la radioactivité est pratiquement identique dans le sang maternel et le sang foetal et le rapport

$$\frac{\text{radioactivité d'1 mg de placenta}}{\text{radioactivité d'1 mg de plasma maternel ou foetal}}$$

est égal à 0,5. Toute valeur supérieure à celle-ci traduit la concentration, par l'organe, du corps étudié. Or, tel est toujours le cas lorsque l'on injecte des iodures marqués aux rattes gestantes. Ainsi, comme l'avaient suggéré JOST et collaborateurs (115) pour le Lapin, le placenta intervient de manière active dans l'échange des produits iodés entre les deux organismes qu'il sépare.

En présence d'entraîneur (1 mg d'^{127}I Na), le transfert du radioiode subit un ralentissement (Figure IV - B). C'est seulement à partir de la cinquième heure que le placenta concentre efficacement le radioiode circulant dans l'organisme maternel :

le rapport $\frac{\text{radioactivité d'1 mg de placenta}}{\text{radioactivité d'1 mg de plasma maternel}}$

est alors égal à 1,04 (Tableau II). Cependant, il convient de noter que la radioactivité du placenta ne dépasse pas celle du plasma foetal.

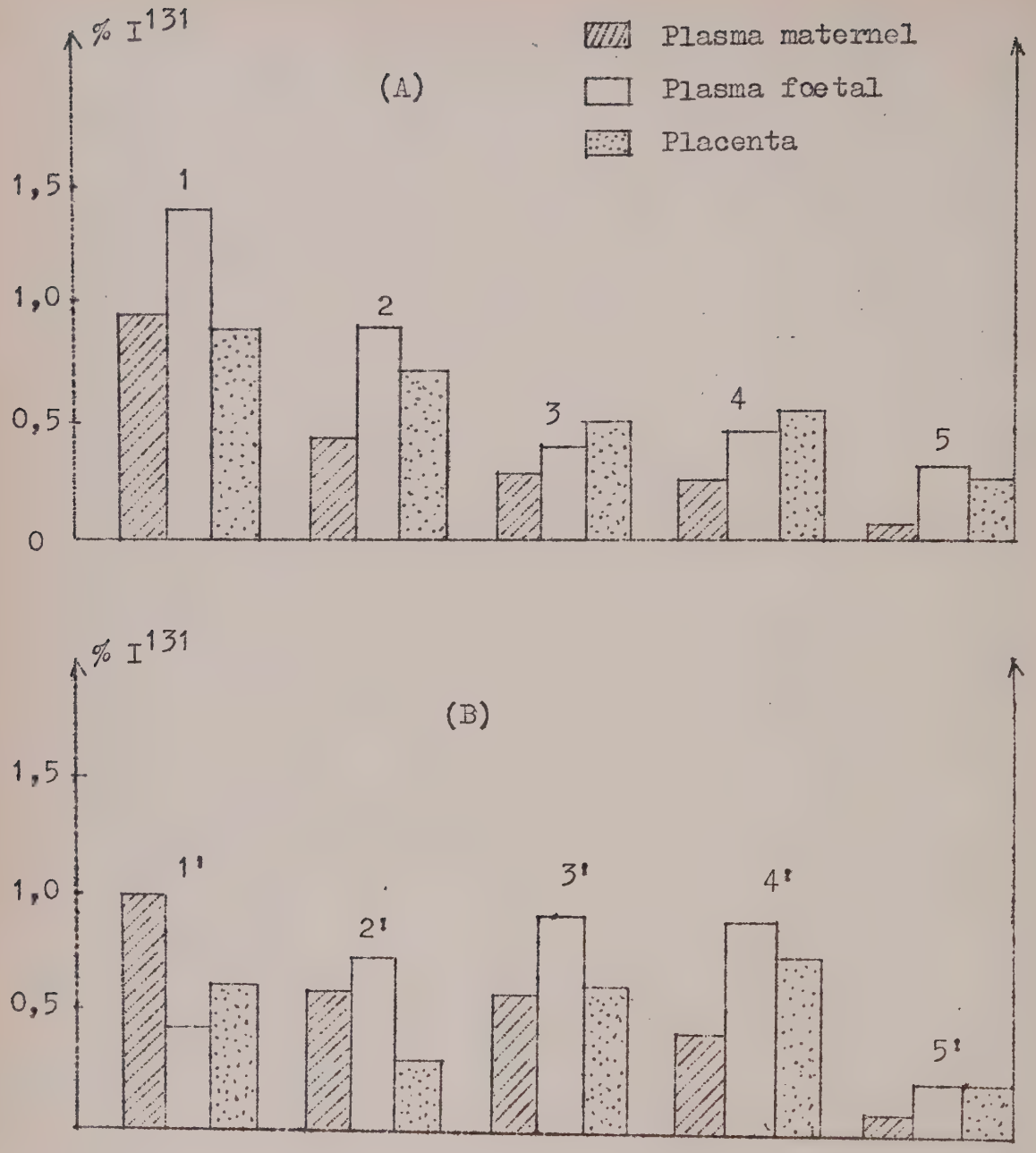

Figure IV

Schéma illustrant la radioactivité
(pour cent de la radioactivité injectée retenue par gramme)
des plasmas maternel et foetal et du placenta après
injection d'^{131}I Na à des rattes en fin de gestation

soit à dose traceuse (A)
soit en présence d'entraîneur (B)

1-1' : 1 h; 2-2' : 2 h; 3-3' : 4h.30 (ou 5 h); 4-4' : 10 h;
5-5' :22 h. après l'injection d'^{131}I.

b/ Injection d'^{131}I Na aux foetus :

Lorsque les iodures sont administrés à dose traceuse, la radioactivité placentaire est intermédiaire entre celle du plasma maternel et celle du plasma foetal aux temps successifs de l'expérience (Figure V). Le placenta concentre les iodures mais le phénomène est moins marqué que lorsque l'injection est faite à la mère (Tableau II). La radioactivité du placenta, quoique beaucoup plus forte que celle du sang de la mère, reste toujours inférieure à celle du plasma foetal. HALL et MYANT (88) ont obtenu chez le Lapin des résultats comparables, une heure après l'injection du radioiode. Toutefois, comme une faible partie de la radioactivité passe de la mère vers les foetus non injectés, il convient de se demander dans quelle mesure la concentration placentaire ne s'exerce pas surtout aux dépens des ions circulant dans le plasma maternel. La Figure V indique, en effet, que les placentas appartenant aux foetus non injectés présentent une radioactivité nettement supérieure à celle du plasma maternel.

Lorsque les iodures marqués sont administrés aux foetus en présence d'^{127}I Na, la teneur en radioiode du placenta est, dans les cinq premières heures, intermédiaire entre celles des plasma maternel et foetal. Cependant, dix heures après l'injection d'iodures aux foetus, le placenta devient notablement radioactif et atteint des valeurs proches de celles du plasma foetal (Tableau II).

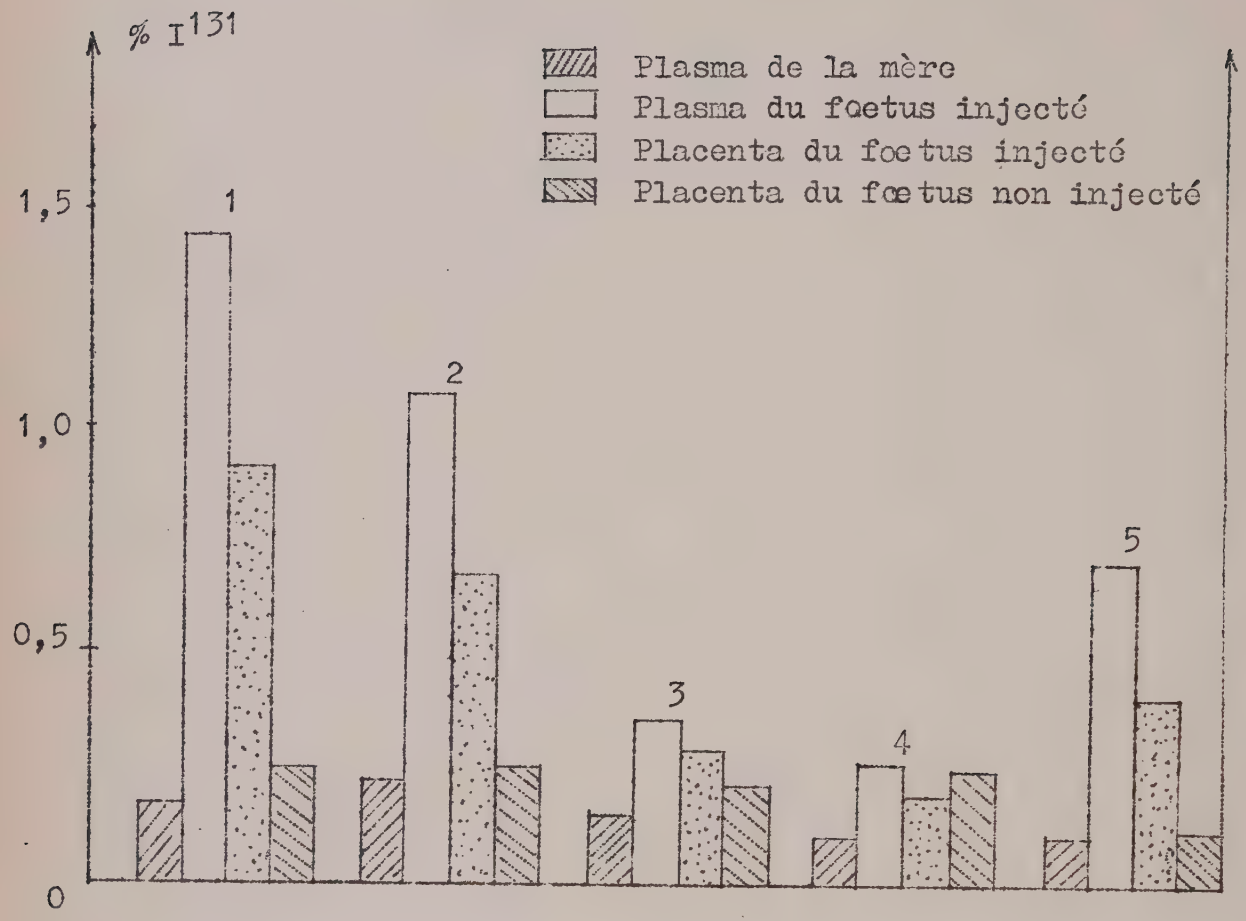

Figure V

Schéma illustrant la radioactivité
(pour cent de la radioactivité injectée retenue par gramme)
des plasmas maternel et foetal et du placenta
après injection d'^{131}I Na (dose traceuse) à
des foetus présents dans l'une des cornes
utérines de rattes en fin de gestation.

1:1 h; 2:5h; 3:10 h; 4:17h; 5:22 h. après l'injection d'^{131}I

TABLEAU II

Rapport des concentrations en ^{131}I dans le plasma et le placenta après injections d'iodures marqués (avec ou sans entraîneur) soit à des rattes en fin de gestation, soit à leurs foetus (moyennes)

Temps après l'injection	Nature du produit injecté			
	Iodures marqués à dose traceuse	Iodures marqués avec 1mg Na entraîneur	Iodures marqués à dose traceuse	Iodures marqués avec 1mg Na entraîneur
	INJECTION A LA MERE		INJECTION AUX FOETUS	
	I - Radioactivité d'1 mg de placenta / Radioactivité d'1 mg de plasma maternel			
1 heure	0,92	0,60	5,30	12,45
2 "	1,63	0,48	1,87	4,22
4 " 30	-	1,04	-	0,99
5 "	1,76	-	2,99	-
10 "	2,07	1,66	1,90	2,87
17 "	3,88	-	2,35	-
22 "	4,66	2,15	3,43	3,35
	II - Radioactivité d'1 mg de placenta / Radioactivité d'1 mg de plasma foetal			
1 heure	0,61	1,50	0,63	0,45
2 "	0,79	0,39	0,57	0,33
4 " 30	-	0,68	-	0,44
5	1,29	-	0,61	-
10 "	1,15	0,80	0,79	1,16
17 "	2,41	-	0,76	-
22 "	0,86	1,02	0,45	0,70
	III - Radioactivité d'1 mg de placenta (foetus non injecté) / Radioactivité d'1 mg de plasma maternel			
1 heure			1,42	-
4 " 30			-	2,25
5 "			1,06	-
10 "			1,50	1,47
17 "			2,93	-
22 "			1,13	3,86

DISCUSSION

Il ne saurait faire de doute que le placenta concentre les iodures circulant dans le plasma maternel des rattes en fin de gestation et que ce phénomène permet ultérieurement l'enrichissement du plasma foetal en iodures. A cet égard, le placenta assume un rôle d'organe de transport de ces ions. Ce mécanisme serait inhibé par le thiocyanate (131) et par le perchlorate (39, 184). Le rôle du placenta s'exerce sans conteste dans le sens de l'apport maternel aux foetus. Il est probable qu'en dehors d'une concentration active des iodures, les ions I^- diffusent à travers celui-ci. De ce fait, l'injection d'iodures aux foetus est suivie du passage lent de ceux-ci dans le plasma maternel, à partir duquel le placenta les concentre, ce qui conduit à son enrichissement en ^{131}I, lequel n'a sans doute alors pas de signification directe. Aussi, peut-on actuellement admettre l'existence d'une concentration placentaire des iodures à partir du plasma maternel, ce phénomène présidant aux échanges des ions I^- de la mère aux foetus. La concentration placentaire des iodures injectés aux foetus ne traduit sans doute qu'une sorte de reflux des ions I^- ayant antérieurement diffusé dans le plasma maternel à travers l'organe.

En résumé, les teneurs en radioiode du placenta observées dans l'ensemble des essais montrent que cet organe joue

un rôle important dans la régulation des échanges d'iodures entre mère et foetus. Ce rôle paraît être sélectif et semble favoriser le transfert des ions I^- de la mère aux foetus à la fin de la gestation.

3°) - Répartition des iodures dans quelques organes de rattes gestantes et dans le liquide amniotique

Au cours de la gestation, des transformations importantes se produisent dans certains organes maternels, en particulier dans l'ovaire et l'utérus. Nous avons étudié la répartition de l'iode radioactif dans ces organes ainsi que dans d'autres, peu modifiés par la gestation (reins, capsules surrénales). Nous nous sommes demandé en outre si l'ion I^-, fixé par le foetus, était capable de diffuser dans le liquide amniotique.

a/ Organes maternels (utérus, ovaires, reins, surrénales)

Lorsque l'^{131}I Na est injecté à la mère, à dose traceuse, seul parmi les organes étudiés, l'utérus retient une quantité importante de radioactivité (Tableau III). En effet, le rapport radioactivité d'1 mg d'utérus/radioactivité d'1 mg de plasma maternel mesuré à l'aide du radiosodium, est égal à 0,47. Toute valeur supérieure à celle-ci traduit la concentration, par l'organe, du corps étudié. Or, dès deux heures après l'injection d'^{131}I Na, la radioactivité par

TABLEAU III

Rapport des concentrations en ^{131}I dans différents organes de rattes en fin de gestation après injections d'iodures marqués avec ou sans entraîneur (moyennes)

Temps après injection (à la mère)	Nature du traitement	
	^{131}I Na (dose traceuse)	^{131}I Na avec 1mg d'I Na entraîneur
	I Radioactivité d'1 mg d'utérus / Radioactivité d'1 mg de plasma maternel	
1 heure	0,51	0,58
2 "	0,88	0,57
5 "	0,95	0,85
10 "	1,41	1,27
17 "	1,16	-
22 "	3,13	1,99
	Espace sodium moyen de l'utérus :	0,47
	II Radioactivité d'1 mg d'ovaire / Radioactivité d'1 mg de plasma maternel	
1 heure	0,35	0,42
2 "	0,46	0,40
5 "	0,43	0,52
10 "	0,44	0,44
17 "	0,44	-
22 "	0,47	0,86
	Espace sodium moyen de l'ovaire :	0,35
	III Radioactivité d'1 mg de rein / Radioactivité d'1 mg de plasma maternel	
1 heure	0,32	0,44
2 "	-	0,38
5 "	0,53	0,45
10 "	0,48	0,61
17 "	0,49	-
22 "	0,50	0,86
	Espace sodium moyen du rein :	0,46
	IV Radioactivité d'1 mg de capsule surrénale / Radioactivité d'1 mg de plasma maternel	
1 heure	0,22	0,38
2 "	-	0,29
5 "	0,50	0,34
10 "	0,26	0,33
17 "	0,35	-
22 "	0,38	0,60
	Espace sodium moyen de la capsule surrénale :	0,39

milligramme d'organe est voisine de celle d'un même poids de plasma. Une concentration importante des iodures est donc réalisée par l'utérus; cependant, la radioactivité par unité de poids est, dans tous les cas, inférieure à celle du placenta.

Il convient de signaler que la mesure de la radioactivité est faite sur l'utérus (muscle et endomètre) préalablement débarrassé des points d'implantation placentaire.

Si l'injection d'^{131}I Na est faite en présence d'entraîneur, c'est seulement à partir de la cinquième heure que le rapport $\frac{\text{radioactivité d'1 mg d'utérus}}{\text{radioactivité d'1 mg de plasma maternel}}$ est nettement supérieur à 0,5 (rapport = 0,85 à cinq heures). Cependant, comme dans le cas précédent, la radioactivité par gramme d'organe est toujours inférieure à celle du placenta.

On obtient un résultat analogue lorsque l'injection est faite aux foetus, à dose traceuse ou en présence d'entraîneur. L'utérus paraît en effet concentrer les iodures mais sa teneur en radioactivité est toujours plus faible que celle du placenta. Il est intéressant de rappeler que seuls sont injectés les foetus présents dans l'une des cornes utérines, car la concentration du radioiode par l'autre corne permet alors d'affirmer que la teneur en ^{131}I décelée dans l'utérus ne peut être attribuée à une pollution de l'organe consécutive à l'injection. C'est ainsi que le rapport

$$\frac{\text{radioactivité d'1 mg d'utérus (corne non injectée)}}{\text{radioactivité d'1 mg de plasma maternel}}$$

est toujours supérieur à 0,47 (espace sodium de l'utérus).

Aucun autre organe maternel étudié ne retient de manière importante les iodures injectés dans l'organisme maternel ou foetal. En effet,

le rapport $\frac{\text{radioactivité d'1 mg d'organe}}{\text{radioactivité d'1 mg de plasma maternel}}$

ne dépasse pas en général la valeur moyenne de l'espace sodium de l'organe.

On peut donc retenir de ces dernières observations que, contrairement à l'ovaire, aux capsules surrénales et aux reins, l'utérus paraît fixer des quantités importantes d'ions I^-. Aucune interprétation de ce fait ne peut être proposée.

b/ Liquide amniotique :

Nous avons vu que lorsque l'on injecte du radioiode à des rattes en fin de gestation, le plasma foetal est rapidement plus radioactif que celui de la mère. Or, le taux de radioactivité du liquide amniotique est, dès la cinquième heure, très largement supérieur à celui du plasma foetal qui lui correspond (Tableau IV).

Dans le cas d'injection aux foetus, on note une certaine radioactivité dans le liquide amniotique des foetus présents dans la corne non injectée. Des observations analogues ont été faites sur le Cobaye (135).

TABLEAU IV

Rapports des concentrations en ^{131}I dans le liquide amniotique et le plasma foetal après injections d'iodures marqués avec ou sans entraîneur, soit à des rattes gestantes, soit à leurs foetus (moyennes).

Temps après l'injection	Injections d'iodures marqués (dose traceuse)	Injections d'iodures marqués avec 1mg I Na entraîneur
I) à la mère	Radioactivité d'1 mg de liquide amniotique / Radioactivité d'1 mg de plasma foetal	
1 heure	0,34	0,69
2 "	0,68	0,81
4 " 30	-	1,03
5 "	1,32	-
10 "	1,65	1,17
22 "	1,73	1,45
II) aux foetus	Radioactivité d'1 mg de liquide amniotique (x) / Radioactivité d'1 mg de plasma foetal (x)	
1 heure	0,57	0,78
2 "	0,57	0,35
4 " 30	-	1,46
5 "	0,49	0,79
10 "	1,56	2,18
17 "	2,38	-
22 "	1,12	1,92

(x) Foetus corne injectée.

Dans nos expériences de cinq à dix heures après l'injection, le liquide amniotique renferme une radioactivité supérieure même à celle du plasma du foetus (injecté ou non) contenu dans le même sac embryonnaire.

CONCLUSION

Le passage des iodures sanguins de la mère aux foetus s'opère rapidement en fin de gestation chez le Rat. Il est alors beaucoup moins rapide et moins intense du foetus à la mère. Le placenta joue un rôle important dans ce phénomène, comme le montre l'étude comparée de la répartition d'^{131}I et de ^{24}Na entre cet organe et les plasmas maternel et foetal après l'injection d'^{131}I Na ou de $Cl^{24}Na$. Le placenta concentre le radioiode circulant dans le sang maternel et assure ainsi le transport des iodures aux foetus.

Parmi les organes maternels étudiés, seul l'utérus fixe une radioactivité importante, mais presque toujours inférieure à celle du placenta.

Dans le liquide amniotique, on note une radioactivité importante qui atteint au bout de quelques heures des valeurs supérieures même à celles du plasma foetal qui lui correspond.

x

x x

II. - PASSAGE D'HORMONES THYROÏDIENNES A TRAVERS LE PLACENTA

1.- TRANSFERT DE 3:5:3'-TRIIODO-L-THYRONINE ENTRE MERE ET FOETUS CHEZ LE RAT EN FIN DE GESTATION

INTRODUCTION

Les premières études sur un transfert éventuel d'hormones thyroïdiennes à travers le placenta ont donné des résultats contradictoires résumés dans notre introduction (p. 5 à 7). Des informations plus précises ont été obtenues grâce à l'utilisation de la thyroxine marquée à l'^{131}I; elles tendent à montrer que, chez le Cobaye, cette hormone ne passe pratiquement pas la barrière placentaire, du moins dans les premières heures qui suivent l'injection (98, 135).

En ce qui concerne le Lapin, après les observations initiales de JOLIOT et collaborateurs (109), indiquant un transfert très lent de la radiothyroxine au milieu de la gestation, les travaux de HALL et MYANT (88, 160) ont précisé que si la thyroxine est injectée dans les premiers stades de la gestation, très peu de radioactivité est décelée dans le sérum foetal; si l'injection est plus tardive, la concentration en radiothyroxine du sérum foetal s'élève pour atteindre, 24 heures après l'injection, une valeur égale au tiers de celle du sérum maternel. Cependant, FRIIS et HALL (71)

n'ont décelé aucune trace de radiothyroxine dans le sérum foetal, une heure et demie après l'injection de l'hormone à la mère.

Chez la Femme, pendant les derniers jours de la grossesse, le placenta est capable de transmettre une certaine quantité de thyroxine radioactive au foetus (27, 85), mais peu d'hormone atteint celui-ci si l'injection est pratiquée au début de la gestation (159).

Nous avons abordé le problème du transfert des hormones thyroïdiennes à travers le placenta de Rat en fin de gestation, en utilisant la 3:5:3'-triiodo-L-thyronine (T_3), hormone plus diffusible que la thyroxine (81, 82, 118, 136, 186, 228, 244) et possédant une activité biologique supérieure à cette dernière (83, 240). D'autre part, la T_3 étant fixée de manière plus labile aux protéines plasmatiques (33, 43, 47, 127, 196, 232), il était permis d'envisager que cette hormone passerait la barrière placentaire avec plus de facilité que la thyroxine. Nous nous sommes proposé, en outre, de préciser le rôle du placenta dans les échanges materno-foetaux de cette hormone et la répartition de celle-ci dans différents organes maternels.

MATERIEL ET METHODES

Nos expériences ont été poursuivies sur des rattes en fin de gestation (20 à 21 jours post coitum) et thyroïdectomisées

quinze minutes avant l'injection de T_3 marquée. La synthèse de cette hormone a été réalisée suivant la méthode décrite par ROCHE et collaborateurs (203).

Dans un premier groupe d'essais, les femelles ont reçu par voie intramusculaire ou intraveineuse de la 3:5:3'-triiodo-L-thyronine radioactive (0,2 µ g, 5 µ C par animal). Dans un deuxième groupe d'expériences, les rattes ont été laparatomisées et les foetus présents dans l'une des cornes utérines ont reçu, en injection intramusculaire, la T_3 marquée (0,2 µ g, 5 µ C répartis entre les divers foetus). Les animaux ont été sacrifiés à des temps divers compris entre cinq minutes et deux heures. Le sang maternel a été recueilli par ponction cardiaque et celui des foetus au niveau de l'aorte. Les plasmas maternel et foetal, le placenta ainsi que certains organes maternels ont fait l'objet de mesures de radioactivité soit à l'aide d'un compteur cloche (C.E.A.) ou d'un compteur à gaz (Tracerlab), soit directement au moyen d'un compteur à scintillation (cristal creux).

D'autre part, nous avons entrepris l'analyse chromatographique des plasmas maternel et foetal, des placentas et des foetus entiers. Les solvants utilisés ont été les suivants :

1) n-Butanol : NH_4OH : Eau (100 : 28 : 72)
2) Pentanol tertiaire : NH_4OH : Eau (5 : 1 : 4).

Le développement des chromatogrammes a été effectué pour 1) en sens descendant et pour 2) en sens ascendant.

La technique d'extraction suivante a été utilisée. Les plasmas maternel et foetal ont été lyophilisés puis délipidés à plusieurs reprises au moyen d'une solution éthéro-alcoolique (95 % éther dépéroxydé, 5 % éthanol absolu). La poudre délipidée obtenue est mise en suspension dans 0,4 ml d'eau glacée puis dissoute avec précaution sous agitation et à froid dans 0,2 ml de NH_4OH, 2N. Les protéines sont alors précipitées (à froid) par addition de 1,5 ml d'éthanol absolu, exempt de benzène et de peroxyde. Après un repos d'un quart d'heure, au froid, le mélange est centrifugé et le liquide surnageant séparé. Un deuxième extrait est réalisé dans les mêmes conditions sur le culot de centrifugation. Les solutions éthanoliques ammoniacales sont rassemblées et soumises à une étude chromatographique. Les placentas ainsi que les foetus entiers sont congelés puis broyés en présence de glace carbonique. La poudre ainsi obtenue est extraite à plusieurs reprises par NH_4OH à 1 %. Les extraits ammoniacaux sont ensuite lyophilisés, et traités de la même manière que les plasmas, puis analysés chromatographiquement. Les chromatogrammes sont révélés par les techniques classiques de radioautochromatographie avant d'être découpés en bandes de un centimètre, comptées ensuite au compteur à scintillation. La radioactivité due à la triiodothyronine est exprimée en

pour cent de la radioactivité totale du chromatogramme. Les rapports entre les proportions relatives de T_3 dans les chromatogrammes du plasma foetal, du plasma maternel, et du placenta sont établis.

RESULTATS

A) - Passage transplacentaire de la 3:5:3' -Triiodo-L-Thyronine

a/ Injection à la mère :

Le Tableau V montre que la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine diffuse rapidement à travers le placenta. Dès cinq minutes après l'injection intraveineuse de l'hormone à la mère, la radioactivité du plasma foetal est égale au tiers de celle du plasma maternel; ce rapport ne se modifie pratiquement pas au cours de la première heure. Cependant, deux heures après l'injection, le sang foetal est aussi radioactif que celui de la mère. Le rapport

$$\frac{\text{radioactivité d'un mg de placenta}}{\text{radioactivité d'un mg de plasma maternel ou foetal}}$$

est alors égal à 0,7, ce qui indique que le placenta paraît concentrer la radioactivité et régler les échanges materno-foetaux. Lorsque l'hormone marquée est administrée par voie intramusculaire, la radioactivité du sang foetal est, deux heures après, égale au tiers de celle du sang maternel (Tableau VI).

TABLEAU V

Rapports des concentrations en ^{131}I dans le plasma et le placenta après injection intraveineuse de 3:5:3' -triiodo-L-thyronine (T_3) marquée en position -3', à des rattes en fin de gestation (Moyennes).

Temps après l'injection à la mère	5 min.	1 heure	2 heures
Radioactivité d'1 mg de plasma foetal / Radioactivité d'1 mg de plasma maternel	0,33	0,40	1,03
Radioactivité d'1 mg de placenta / Radioactivité d'1 mg de plasma maternel	0,17	0,47	0,71
Radioactivité d'1 mg de placenta / Radioactivité d'1 mg de plasma foetal	0,51	1,16	0,70

TABLEAU VI

Rapports des concentrations en ^{131}I dans le plasma et le placenta après injection intramusculaire de 3:5:3' -triiodo-L-thyronine (T_3) à la mère ou aux foetus chez des rattes en fin de gestation (moyennes)

Rapport déterminé	Injections intra-musculaires de T_3 à la mère saignée 2 heures après	Injections intra-musculaires de T_3 aux foetus saignés 2 heures après
Radioactivité d'1 mg de plasma foetal / Radioactivité d'1 mg de plasma maternel	0,3	15,7
Radioactivité d'1 mg de placenta / Radioactivité d'1 mg de plasma maternel	0,7	16,6
Radioactivité d'1 mg de placenta / Radioactivité d'1 mg de plasma foetal	2,2	1,1

Mais nos résultats (164) ne permettaient pas d'indiquer si la radioactivité retrouvée dans le plasma foetal était due à la T_3 ou à un produit de dégradation de celle-ci. Il était donc intéressant de préciser si, au cours de son passage à travers la paroi placentaire, la T_3 ne subissait pas de désiodoration. La radioactivité mesurée dans le plasma foetal serait alors due à la fois à la triiodothyronine marquée et à ses produits de dégradation.

Les rapports des proportions relatives de T_3 dans les chromatogrammes du plasma foetal et du plasma maternel, du placenta et du plasma maternel et enfin du placenta et du plasma foetal sont rassemblés dans le Tableau VII. La radioactivité due à la T_3 est approximativement deux fois plus faible chez le foetus que chez la mère (Rapport = 0,5 deux heures après l'injection de l'hormone). Le plasma foetal renferme une proportion d'iodures deux fois plus élevée que le plasma maternel et une désiodoration a lieu au cours du passage de la triiodothyronine à travers le placenta.

La désiodoration semble se faire au niveau du placenta. En effet, le comptage des chromatogrammes monodimensionnels en butanol ammoniacal montre que la répartition d'^{131}I entre les iodures et la triiodothyronine est peu différente dans le placenta et le plasma foetal. Ainsi, la triiodothyronine injectée à la mère passe la barrière placentaire en partie sous forme de T_3. Cependant, le plasma foetal est alors très

TABLEAU VII

Rapport des proportions relatives de 3:5:3' - triiodo-L-thyronine (T_3) dans les chromatogrammes des plasma maternel et foetal et dans ceux du placenta.

(Solvant chromatographique : Butanol ammoniacal)

Temps après injection à la mère	30 min.	1 heure	2 heures	2 heures 30'
$\frac{T_3\ \%\ (1)\ \text{dans le plasma foetal}}{T_3\ \%\ \text{dans le plasma maternel}}$	0,76	0,60	0,50	0,38
$\frac{T_3\ \%\ \text{dans le placenta}}{T_3\ \%\ \text{dans le plasma maternel}}$	0,78	0,79	0,55	0,41
$\frac{T_3\ \%\ \text{dans le placenta}}{T_3\ \%\ \text{dans le plasma foetal}}$	1,03	1,31	1,08	1,08

(1) T_3 % : % de la radioactivité du chromatogramme due à la triiodothyronine.

riche en iodures (Figure VI). Il en est de même du foetus entier.

Nous avons pu vérifier, par chromatographie bidimensionnelle (butanol saturé d'NH_4OH 2N - sens descendant - puis pentanol tertiaire NH_4OH 2N - sens ascendant -), que la triiodothyronine est présente dans le foetus entier lorsque l'hormone a été injectée à la mère (Figure VII). Cependant, les iodures représentent une grande partie de la radioactivité décelée dans l'organisme entier.

b/ Injection aux foetus :

Lorsque l'injection est faite aux foetus par voie intramusculaire, la radioactivité du plasma maternel est inférieure à dix pour cent de celle du plasma foetal deux heures après. Une concentration placentaire de l'hormone se manifeste alors très nettement (Tableau VI). Des résultats du même ordre ont été obtenus avec la thyroxine par HALL et MYANT (88) chez le Lapin.

Toutefois, on peut se demander si le reflux d'^{131}I du foetus à la mère porte bien sur l'hormone ou sur des iodures provenant de sa déshalogénation. Des contrôles chromatographiques sont nécessaires pour formuler sur ce point une opinion précise. Nous n'avons pas pu mettre en évidence la triiodothyronine dans le plasma maternel lorsque les injections ont été faites aux foetus, en raison de la faible

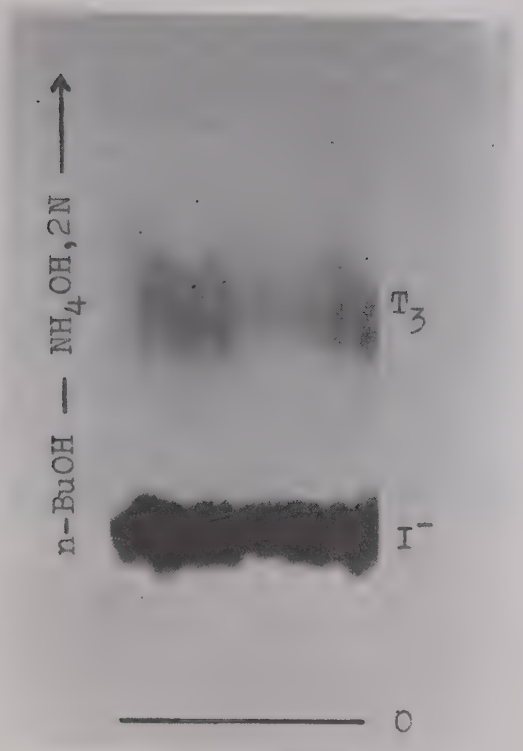

Figure VI

Radioautochromatogramme monodimensionnel d'un extrait de plasma foetal après injection de 3:5:3'-triiodo-L-thyronine à la mère

Solvant : n-butanol saturé d'NH_4OH 2N, sens descendant

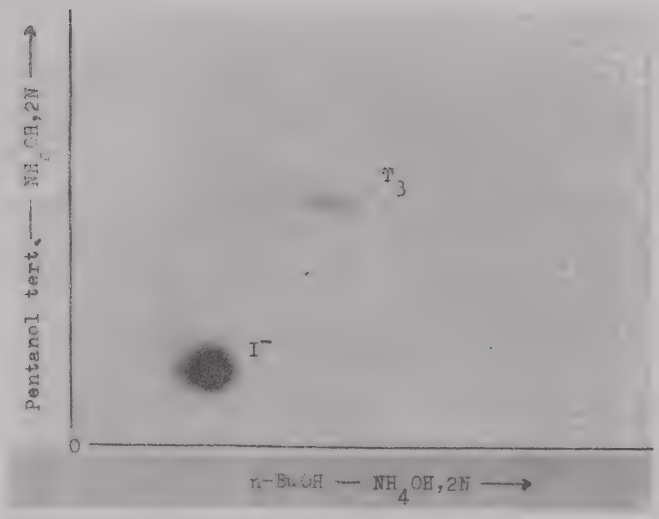

Figure VII

Radioautochromatogramme bidimensionnel
d'un extrait de foetus entier
après injection de 3:5:3"-triiodo-L-thyronine à la mère

Solvants : 1) n-butanol saturé d'NH_4OH 2N , sens descendant

2) alcool amylique tertiaire-NH_4OH 2N, sens ascendant

radioactivité du plasma maternel.

En résumé, la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine injectée à dose physiologique (0,2 µg) traverse le placenta du Rat. On la retrouve dans le plasma foetal (caractérisation chromatographique) peu de temps après son injection à des femelles en fin de gestation. Elle paraît être faiblement concentrée par le placenta, en sorte que son passage à travers celui-ci peut être dû à la fois à sa diffusion et à l'activité d'un mécanisme analogue à celui de l'enrichissement du même organe en iodures. On constate que le foetus renferme une proportion importante d'iodures; la désioduration de la T_3 semble se faire au niveau du placenta.

B) - Répartition de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine dans divers organes

Après l'injection de l'hormone marquée à la mère, la répartition de la radioactivité dans les divers organes est très différente de celle observée avec les iodures. L'utérus ne retient qu'une radioactivité correspondant à peu près à son volume extracellulaire; les ovaires et les surrénales, au contraire, fixent une fraction importante de la radioactivité injectée (Tableau VIII). Au bout de deux heures, la concentration en ^{131}I dans les ovaires est quatre fois plus élevée que celle obtenue après administration d'^{131}I Na et la fixation d'^{131}I par les capsules surrénales est au moins

TABLEAU VIII

Rapport des concentrations en iode-^{131}I dans différents organes de rattes en fin de gestation, après injection de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine (T_3) marquée en position -3' (moyennes).

Temps après l'injection	30 min.	1 heure	2 heures
Radioactivité d'1 mg d'utérus / Radioactivité d'1 mg de plasma maternel (Espace Sodium moyen de l'utérus : 0,47)	0,69	0,41	0,56
Radioactivité d'1 mg d'ovaire / Radioactivité d'1 mg de plasma maternel (Espace Sodium moyen de l'ovaire : 0,35)	1,08	1,63	1,75
Radioactivité d'1 mg de rein / Radioactivité d'1 mg de plasma maternel (Espace Sodium moyen du rein : 0,45)	1,20	3,52	4,76
Radioactivité d'1 mg de capsule surrénale / Radioactivité d'1 mg de plasma maternel (Espace Sodium moyen de la capsule surrénale : 0,39	1,82	2,37	3,07

dix fois plus grande. La radioactivité élevée des reins est sans doute liée à leur rôle excréteur.

Comme GROSS (81) l'avait déjà observé chez la Souris, les ovaires et surtout les capsules surrénales et les reins fixent activement l'hormone triiodée tandis qu'il n'en est pas de même de l'utérus.

Il est probable que les deux premiers la concentrent pour subvenir à des besoins fonctionnels, tandis que les reins la retiennent pour éliminer ou détruire l'excès de ce produit circulant dans le plasma. Aussi, l'étude comparée du métabolisme de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine dans ces organes mériterait-elle d'être entreprise. Les différences qui se manifestent entre le comportement de l'utérus, des ovaires et des capsules surrénales vis-à-vis des iodures et de la T_3 montrent que des problèmes particuliers se posent en ce qui concerne l'utilisation des uns et de l'autre par les organes.

DISCUSSION ET CONCLUSION

De nos expériences, nous pouvons conclure au passage de la T_3 à travers le placenta de Rat en fin de gestation. Il est cependant utile de préciser que l'hormone a été caractérisée dans le foetus en même temps que des iodures, ces derniers représentant une grande partie de la radioactivité.

En 1956, au moment où nous poursuivions nos recherches sur le Rat (164), LYBECK (133) reprenait sur le Cobaye avec la triiodothyronine marquée l'expérience qu'il avait faite avec la thyroxine (98) : deux à quatre heures après l'administration sous-cutanée de triiodothyronine, il trouve une différence significative entre la radioactivité du sang maternel et du sang foetal. Il conclut que le placenta est virtuellement imperméable à la T_3 exogène dans les premières heures consécutives à l'administration de l'hormone. Mais il indique qu'une petite quantité de radioactivité a pénétré par le placenta dans la circulation foetale, sans toutefois qu'aucune caractérisation chromatographique n'ait été faite.

Plus tard, POSTEL (183, 184) aboutit à des conclusions similaires sur le même animal. L'auteur pense que la faible concentration de T_3 chez le foetus après administration de celle-ci à la mère résulte vraisemblablement d'une relative non diffusibilité de l'hormone elle-même ou de la protéine à laquelle elle est liée. Cependant, il précise qu'une petite quantité de T_3 apparaît certainement dans le sang foetal. D'autre part, en injectant du perchlorate à des cobayes gestants, il provoque des goitres chez le foetus et l'administration simultanée de triiodothyronine ne protège pas ce dernier de l'action du perchlorate : le placenta restreint donc le passage de l'hormone vers le foetus et celle-ci est rapidement dégradée.

Chez le Lapin, HALL et MYANT (88) puis MYANT (160) enregistrent avec la T_3 des résultats du même ordre que ceux qu'ils avaient obtenus avec la thyroxine; cependant, à un stade donné de la gestation, le rapport

$$\frac{\text{radioactivité du sérum foetal}}{\text{radioactivité du sérum maternel}}$$

est plus élevé pour la triiodothyronine que pour la thyroxine. Les auteurs concluent qu'il semble raisonnable d'interpréter leurs résultats en supposant que, à mesure que la gestation avance, le passage des hormones à travers le placenta devient plus facile.

Chez la Femme, comme chez le Lapin, à tous les stades de la grossesse, la triiodothyronine passe de la mère aux foetus plus rapidement que la thyroxine (85, 159). GRUMBACH et WERNER (85) expliquent le transfert plus rapide de la T_3 par le fait que cette hormone est fixée de manière plus labile aux protéines plasmatiques (33, 43, 47, 127, 196, 232).

Il se pourrait qu'il y ait des différences entre les espèces animales, ce qui expliquerait la diversité des résultats obtenus. Il semble en effet que chez le Rat, le filtre placentaire soit en partie perméable aux hormones thyroïdiennes. HOSKINS et collaborateurs (101) peuvent ainsi inhiber la formation du goitre provoqué par le propylthiouracile à la fois chez la mère et chez le foetus en injectant

de fortes doses de thyroxine à la femelle gestante. Cependant, une faible fraction seulement de la thyroxine administrée est retrouvée chez le foetus au moyen de méthodes chromatographiques. On pourrait évidemment envisager la synthèse de la thyroxine par la thyroïde foetale en fin de gestation; mais les auteurs précisent que cette synthèse de novo est peu probable puisqu'ils décèlent de la thyroxine dans le foetus une heure seulement après l'injection de cette hormone à la mère.

KNOBIL et JOSIMOVICH (123), effectuant des expériences du même ordre chez le même animal, concluent au passage de la thyroxine et de la triiodothyronine de la mère vers le foetus. Retrouvant une plus faible quantité de T_3 que de T_4 dans le plasma foetal, ils pensent que le placenta est moins perméable à la première qu'à la seconde ou que la T_3 est métabolisée plus rapidement que l'hormone tétraiodée. Cependant, ces conclusions sont à rapprocher des nôtres puisqu'elles suggèrent que le placenta limite partiellement la diffusion de ces hormones de la mère vers le foetus et permet l'accès de doses physiologiquement actives pour empêcher la formation du goitre foetal provoquée par le propylthiouracile.

La 3:5:3' -triiodo-L-thyronine, injectée à dose physiologique, traverse rapidement le placenta du Rat en fin de gestation; elle est sans doute faiblement concentrée par

celui-ci avant son passage dans le plasma foetal. La T_3 est, par ailleurs, fixée en quantité relativement grande par les ovaires et les capsules surrénales, mais non par l'utérus. Nous avons vu que ces organes se comportent différemment vis-à-vis des iodures. L'utérus, en effet, concentre les iodures de manière importante, ce qui n'est le cas ni des ovaires ni des capsules surrénales.

2.- TRANSFERT DE LA 3:3' -DIIODO-L-THYRONINE ENTRE MERE ET FOETUS CHEZ LE RAT EN FIN DE GESTATION

INTRODUCTION

La 3:3' -diiodo-L-thyronine (3:3'T_2) est l'un des produits de la sécrétion hormonale du corps thyroïde (209); elle se forme en outre dans les tissus aux dépens de son homologue triiodé (204). On pouvait dès lors se demander si elle diffuse à travers le placenta ou si elle est concentrée par celui-ci et fixée par les tissus foetaux.

MATERIEL ET METHODES

Nos expériences ont été poursuivies comme précédemment sur des rattes en fin de gestation et thyroïdectomisées quinze minutes avant l'injection de l'hormone marquée. La synthèse de cette hormone a été réalisée suivant la méthode décrite par ROCHE et collaborateurs (203).

Dans un premier groupe d'essais, les femelles gestantes ont reçu, par voie intramusculaire ou intraveineuse, de la 3:3' -diiodo-L-thyronine radioactive (0,2 µ g, 5 µ C par animal). Dans un deuxième groupe d'expériences, des rattes ont été laparatomisées et les foetus présents dans l'une des cornes utérines ont reçu, en injection intramusculaire de la 3:3' -diiodo-L-thyronine marquée (0,2 µ g, 5 µ C répartis entre les divers foetus). Les animaux ont été sacrifiés à des temps divers compris entre quinze minutes et deux heures.

Les plasmas maternel et foetal, le placenta ainsi que certains organes maternels ont fait l'objet de mesures de radioactivité (compteur à scintillation à cristal creux) en vue d'établir les rapports de répartition d'^{131}I par mg entre les organes et les humeurs.

D'autre part, quinze à trente minutes après l'injection de 3:3'T_2 aux rattes gestantes ou aux foetus, les sangs maternel et foetal sont recueillis sur héparine et les plasmas séparés par centrifugation. Ces derniers sont alors lyophilisés puis extraits suivant la technique décrite précédemment (p. 47). Les solutions éthanoliques ammoniacales obtenues sont déposées sur papier Whatman n° 1, en une ligne de 18 à 20 cm et soumises à une électrophorèse préparative pendant cinq heures : le tampon utilisé est le carbonate d'ammonium 0,05 M à pH = 9, sous 12 volts/cm de longueur et 1 milliampère/cm de largeur. Dans ces conditions, les iodures

présents dans les extraits sont éliminés et la 3:3'T_2 migre légèrement (2 à 3 cm). On élue ensuite au butanol saturé d'eau la bande de départ de l'électrophorégramme préparatif. L'éluat est alors soumis soit à une chromatographie bidimensionnelle, soit à une chromatographie monodimensionnelle suivie d'électrophorèse.

RESULTATS

Les résultats de nos expériences ont été rassemblés dans les tableaux IX et X. Le Tableau IX montre que la 3:3' -diiodo-L-thyronine diffuse rapidement à travers le placenta : quinze minutes après l'injection intraveineuse de l'hormone aux femelles gestantes, la radioactivité du plasma fœtal est égale au quart de celle du plasma maternel. Le

$$\text{rapport } \frac{\text{radioactivité d'1 mg de plasma foetal}}{\text{radioactivité d'1 mg de plasma maternel}}$$

reste sensiblement constant quinze minutes, trente minutes, une heure et deux heures après l'injection. Il est probable que ce processus repose principalement sur une simple diffusion. Le rapport

$$\frac{\text{radioactivité d'1 mg de placenta}}{\text{radioactivité d'1 mg de plasma maternel}}$$

est peu différent de celui qu'on obtient avec le sodium radioactif. Il ne paraît pas y avoir concentration placentaire de l'hormone injectée à la femelle gestante.

TABLEAU IX

Rapport des radioactivités du plasma maternel et foetal et du placenta après injection intraveineuse de 3:3' -diiodo-L-thyronine marquée à des rattes en fin de gestation (moyennes)

Temps après l'injection à la mère	15 min.	30 min.	1 heure	2 heures
Radioactivité d'1 mg plasma foetal / Radioactivité d'1 mg plasma maternel	0,26	0,34	0,33	0,20
Radioactivité d'1 mg placenta / Radioactivité d'1 mg plasma maternel	0,32	0,40	0,43	0,59
Radioactivité d'1 mg placenta / Radioactivité d'1 mg plasma foetal	1,36	1,54	1,36	2,92

TABLEAU X

Rapport des radioactivités du plasma maternel et foetal et du placenta après injection intramusculaire de 3:3' -diiodo-L-thyronine marquée à la mère ou aux fœtus, chez des rattes en fin de gestation (moyennes).

Rapport déterminé	Injection intra-musculaire de 3:3'T_2 à la mère saignée 30 min. après	Injection intra-musculaire de 3:3'T_2 aux foetus saignés 30 min. après
Radioactivité d'1 mg plasma foetal / Radioactivité d'1 mg plasma maternel	0,17	36,4
Radioactivité d'1 mg placenta / Radioactivité d'1 mg plasma maternel	0,28	15,3
Radioactivité d'1 mg placenta / Radioactivité d'1 mg plasma foetal	1,59	0,42

Si on injecte l'hormone aux foetus par voie intramusculaire, la radioactivité du sang maternel n'atteint, trente minutes après, que trois pour cent de celle du sang foetal. Le Tableau X montre que, dans ce cas, le placenta concentre l'hormone et paraît régler les échanges foeto-maternels. Toutefois, étant donnéela grande vitesse de désioduration de la 3:3' -diiodo-L-thyronine (227), on pouvait se demander si le produit marqué circulant de la mère aux foetus et en sens inverse était bien l'hormone elle-même ou les produits de sa dégradation.

Lorsque l'injection est faite à la mère, nous avons pu vérifier par chromatographie bidimensionnelle (première dimension : n-butanol saturé d'NH_4OH, 2N; deuxième dimension: pentanol tertiaire - NH_4OH, 2N) la présence de 3:3' -diiodo-L-thyronine dans le sang foetal (Figures VIII et IX). Le comptage de la radioactivité du chromatogramme en première dimension a permis de mettre en évidence la présence de deux pics, l'un dû aux iodures, l'autre, plus important, à la 3:3' -diiodo-L-thyronine (Figure VIII).

Lorsque la 3:3'T_2 marquée est administrée aux foetus, l'autoradiographie du chromatoélectrophorégramme (première dimension : pentanol tertiaire - NH_4OH, 2N; deuxième dimension : électrophorèse en tampon $CO_3(NH_4)_2$, 0,05 M à pH = 9) de l'éluat du sang maternel montre la présence d'une tache correspondant exactement à la position de la 3:3' -diiodo-L-

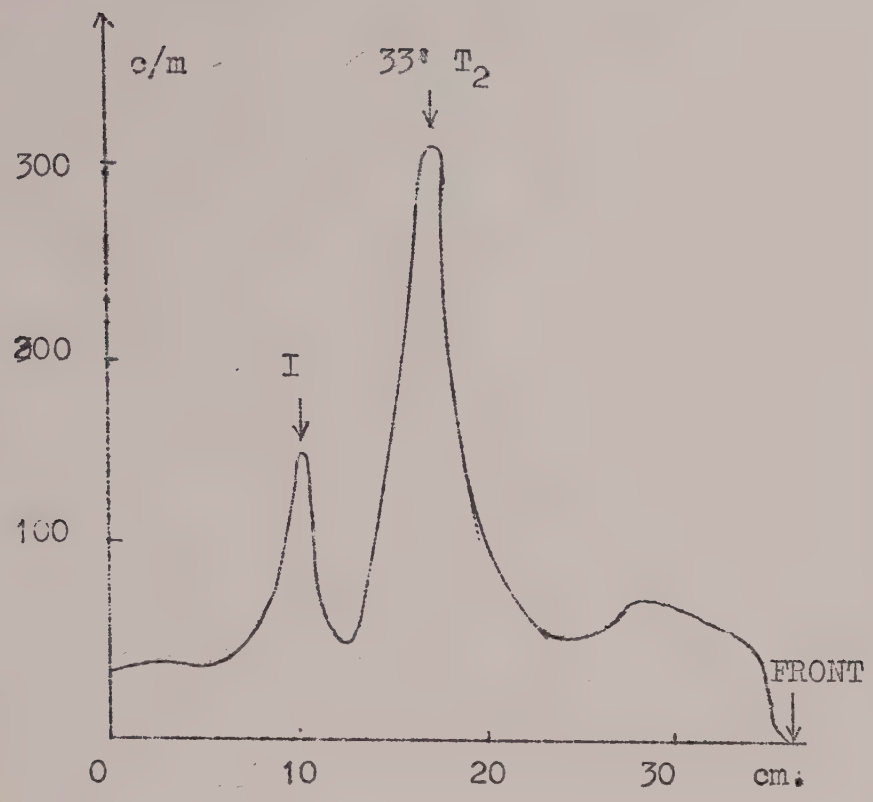

Figure VIII

Radiochromatogramme de l'éluat butanolique de l'électrophorèse préparative du sang foetal lorsque l'on injecte à la mère de la 3:3' -diiodo-L-thyronine.

Solvant : n-butanol saturé d'NH_4OH, 2N, sens descendant lère dimension

Abscisses : distance (en cm) de l'origine du chromatogramme.

Ordonnées : radioactivité en coups/minute.

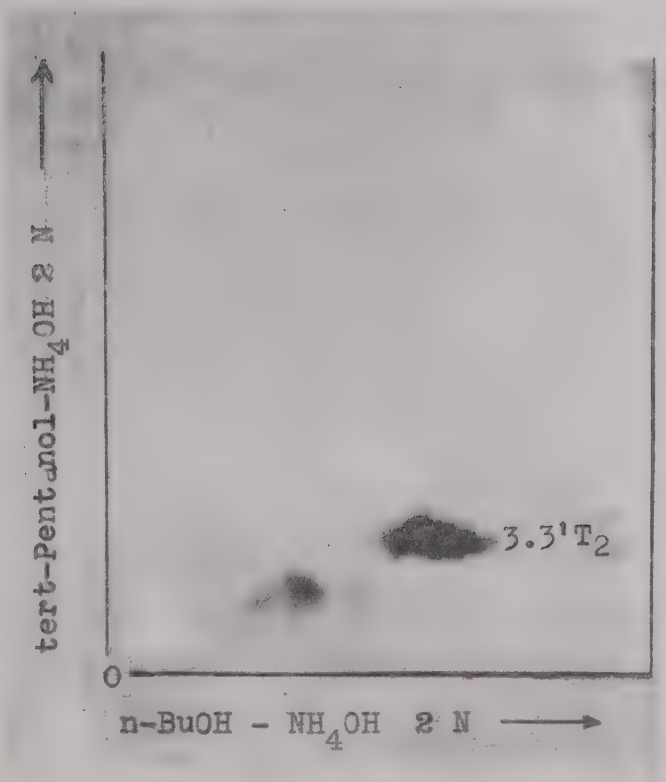

Figure IX

Radioautochromatogramme bidimensionnel de l'éluat butanolique de l'électrophorèse préparative du sang foetal lorsque l'on injecte à la mère de la 3:3'-diiodo-L-thyronine.

Solvants : 1) n-butanol saturé d'NH_4OH 2N - sens descendant

2) alcool amylique tertiaire-NH_4OH 2N - sens ascendant

thyronine (Figure X). Qu'elle soit injectée à la mère ou aux foetus, la 3:3'T_2 est donc sans aucun doute capable de traverser en tant que telle la paroi placentaire, malgré sa disparition du sang dans un délai très court (227) et sa concentration rapide par le foie (207).

La répartition de la 3:3' -diiodo-L-thyronine dans les divers organes étudiés est comparable à celle obtenue avec son homologue triiodé (Tableau XI). En effet, l'utérus ne retient qu'une faible radioactivité, alors que les ovaires, les surrénales et les reins fixent activement l'hormone diiodée. Il est remarquable que cette répartition soit très différente de celle des iodures, ce qui tend à montrer que la désioduration de la 3:3'T_2 est moins rapide chez le Rat que chez l'Homme (227).

CONCLUSION

La 3:3' -diiodo-L-thyronine injectée à des rattes en fin de gestation traverse très rapidement le placenta, apparemment par simple diffusion; la radioactivité du plasma foetal est, dans les deux premières heures qui suivent l'injection, égale au quart de celle du plasma maternel. La 3:3' -diiodo-L-thyronine a pu être caractérisée par chromatographie dans le plasma foetal. La même hormone, injectée aux foetus, traverse le placenta qui semble régler alors les échanges materno-foetaux de ce produit. Dans ce cas, l'hormone marquée a pu être mise en évidence dans le sang maternel par chromatographie.

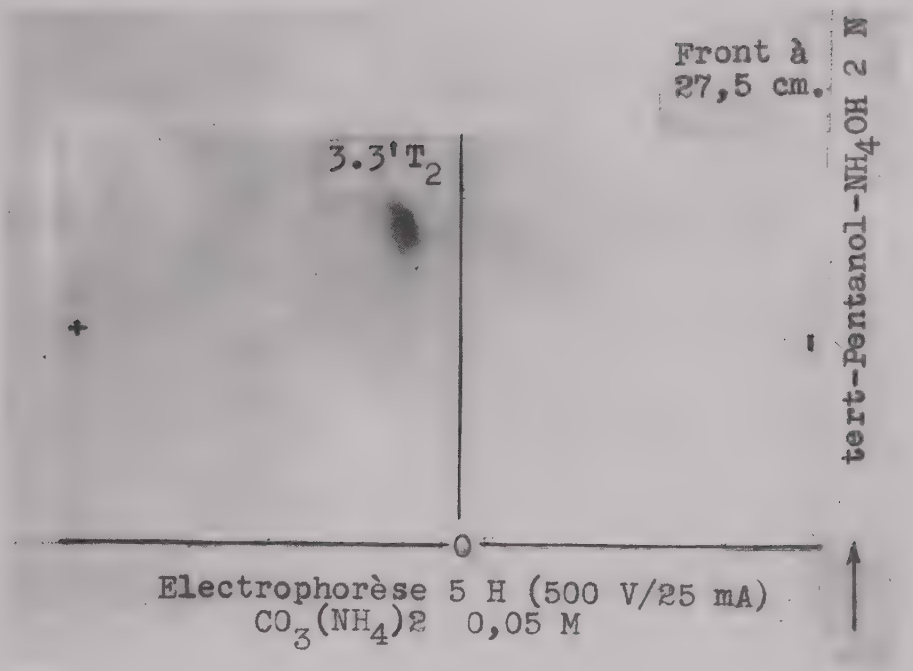

Figure X

Autoradiographie d'un chromatoélectrophorégramme de l'éluat butanolique de l'électrophorèse préparative du sang maternel lorsque l'on injecte aux foetus de la 3:3'-diiodo-L-thyronine.

Dimension 1 : chromatogramme en pentanol tertiaire saturé d'NH_4OH 2N

Dimension 2 : électrophorèse 5h en tampon $CO_3(NH_4)_2$, 0,05 M, pH=9

TABLEAU XI

Rapports des concentrations en ^{131}I dans différents organes de rattes gestantes en fin de gestation après injection de 3-3' -diiodo-L-thyronine marquée aux mères (moyennes)

Temps après l'injection	15 minutes	30 minutes	1 heure 15	2 heures
Radioactivité d'1 mg d'utérus / Radioactivité d'1 mg de plasma maternel	0,34	0,43	0,76	0,59
Espace sodium moyen de l'utérus : 0,47				
Radioactivité d'1 mg d'ovaire / Radioactivité d'1 mg de plasma maternel	0,75	0,66	1,04	0,75
Espace sodium moyen de l'ovaire : 0,35				
Radioactivité d'1 mg de rein / Radioactivité d'1 mg de plasma maternel	1,09	1,25	0,64	0,76
Espace sodium moyen du rein : 0,46				
Radioactivité d'1 mg de capsule surrénale / Radioactivité d'1 mg de plasma maternel	1,16	1,11	1,18	0,57
Espace sodium moyen de la capsule surrénale 0,39				

D E U X I E M E P A R T I E

MODIFICATIONS DE LA FONCTION THYROÏDIENNE AU COURS DE LA GESTATION ET ROLE DES OESTROGENES

I.- DIFFUSION DE LA 3:5:3' -TRIIODO-L-THYRONINE ET DE LA L-THYROXINE CHEZ DES LAPINES EN FIN DE GESTATION

INTRODUCTION

Nous nous sommes demandé si la gestation modifie la vitesse de pénétration des hormones thyroïdiennes dans les tissus. Le taux de l'iode protidique relativement élevé des femmes enceintes est attribué par certains auteurs au fait que l'abondance d'oestrogènes réduirait l'utilisation périphérique des hormones thyroïdiennes (52, 54, 56). Les oestrogènes pourraient, par exemple, freiner la pénétration de la thyroxine au niveau des récepteurs tissulaires. Cette interprétation ne paraît cependant pas toujours valable du moins si l'on examine les résultats obtenus sur le Lapin et le Rat (10, 62). Les auteurs indiquent en effet que les oestrogènes ne modifient pas la vitesse de disparition des hormones thyroïdiennes marquées injectées dans le courant sanguin.

Aussi, nous a-t-il paru intéressant d'étudier, chez la Lapine en fin de gestation, la vitesse de disparition de la 3:5:3' -triiodo-L-Thyronine (T_3) et de la L-thyroxine (T_4) du plasma dans les premières heures qui suivent l'injection de ces hormones marquées. On sait, en effet, que les hormones thyroïdiennes circulantes diffusent vers les espaces interstitiels à des vitesses différentes selon leur nature, avant d'être captées par les récepteurs tissulaires (81, 82, 118, 136, 186, 188, 228, 244). La comparaison des résultats obtenus chez des lapines gestantes et chez des lapines vierges allait alors nous permettre de voir si la pénétration de ces hormones serait modifiée au cours de la gestation.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons été amené à mesurer la masse plasmatique et l'espace sodium, de manière à déterminer l'espace interstitiel de ces animaux. Pour la commodité de l'expérience nous avons choisi comme animal le Lapin, et ceci pour deux raisons. D'une part, l'activité thyroïdienne du Lapin est faible en comparaison de celle du Rat, ce qui nous a permis d'utiliser des lapines non thyroïdectomisées. D'autre part, les nombreux prélèvements de sang que nécessite cette étude peuvent être facilement réalisés chez cet animal.

Nos expériences ont été poursuivies sur 18 lapines

réparties en quatre groupes : lapines vierges et lapines gestantes (fin de gestation : 28 à 29 jours) recevant soit de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine, soit de la L-thyroxine marquées. Les animaux ont préalablement reçu 1 à 1,5 ml d'héparine en injection intraveineuse dans la veine marginale de l'oreille.

La masse plasmatique a été mesurée par la méthode classique du Bleu Evans (14). Nous avons utilisé une solution à 1 % et chaque animal a reçu, dans la veine marginale de l'oreille gauche, en moyenne 5 mg de Bleu Evans par Kg d'animal. Des prélèvements de sang ont été effectués, à l'oreille droite, 3, 7, 10, 15, 20 et 30 minutes après l'injection du colorant. Après centrifugation, à 50 mg de plasma, on ajoute 4 ml d'une solution d'oxalate de potassium à 0,1 %. Une courbe étalon a été établie au moyen de prises d'essais de 50 mg. de plasma non coloré (prélèvements de sang faits avant l'injection du colorant) auquel on ajoute des quantités connues de Bleu Evans et l'on complète à 4 ml au moyen de la solution d'oxalate de potassium. La lecture est effectuée au spectrophotomètre Beckman à 6200 Å. La masse plasmatique (en gramme) =

$$\frac{\text{mg Bleu Evans injecté} \times 100}{\text{mg Bleu Evans retrouvé dans 100 g de plasma}}$$

L'espace sodium a été déterminé au moyen de chlorure de sodium-^{24}Na (période : 15 heures). Chaque animal reçoit

en moyenne 3 microcuries (μC) dans la veine marginale de l'oreille gauche. 30 minutes après l'injection du sodium (^{24}Na), on injecte dans la même oreille des doses traceuses soit de 3:5:3' -triiodo-L-thyronine, soit de L-thyroxine (0,1 μ g, 1 μC de ^{131}I par kg d'animal). Le sang est prélevé à l'oreille droite toutes les 5 minutes pendant 1 heure et demie et toutes les 15 minutes pendant l'heure suivante.

Après centrifugation, la radioactivité d'une partie aliquote de ces plasmas est mesurée au compteur à scintillation (cristal creux) pendant plusieurs jours. Les différences de période de ^{131}I (8 jours) et de ^{24}Na (15 heures) permettent, en effet, de différencier les radioactivités provenant de l'un ou l'autre de ces corps marqués.

L'animal est ensuite sacrifié 3 heures après la première injection, soit 2 heures et demie après l'injection de chlorure de sodium (^{24}Na) et 2 heures après celle de L-thyroxine ou de 3:5:3' -triiodo-L-thyronine marquées. On prélève alors le sang de la mère par ponction cardiaque et celui des foetus au niveau de l'aorte.

RESULTATS

1°) - Masse plasmatique

Nous avons pu constater que le Bleu Evans ne traversait pas la paroi placentaire. Dans nos conditions

expérimentales, le plasma foetal ne contient aucune coloration décelable. Ainsi la mesure de la masse plasmatique de la mère n'est pas faussée par la présence des foetus. Chez nos lapines, vierges ou gestantes, la masse plasmatique représente en moyenne 5 % du poids du corps.

2°) - Espace sodium

L'injection intraveineuse de chlorure de sodium (^{24}Na) permet de calculer, chez la lapine vierge, l'espace interstitiel. Celui-ci est égal à la différence entre l'espace sodium déterminé au moyen de $^{24}NaCl$, et la masse plasmatique déterminée par le Bleu Evans. Dans nos expériences, il est en moyenne 24 % du poids du corps. Chez la lapine gestante, le $^{24}NaCl$ injecté à la mère passe très rapidement aux foetus. En effet, 2 heures et demie après l'injection,

le rapport $\frac{\text{radioactivité d'1 mg de plasma foetal}}{\text{radioactivité d'1 mg de plasma maternel}}$

est égal à 0,70. Ceci confirme à nouveau le transfert du sodium à travers la paroi placentaire du Lapin (67). Ce passage fausse la détermination de l'espace extracellulaire. L'erreur n'est cependant pas très importante puisque les organismes foetaux ne représentent en moyenne que 10 % du poids de l'animal. Le sang foetal renfermant une radioactivité de 70 % par rapport à celle du sang maternel, l'erreur doit être comprise entre 5 et 10 %. Cependant, il convient de

rappeler qu'une augmentation de l'espace sodium (46) et de la quantité d'eau contenue dans les tissus et les liquides de l'organisme (173) a été signalée pendant la grossesse chez la femme.

3°) - Diffusion de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine et de la L-thyroxine chez des lapines vierges ou gestantes

a/ Diffusion de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine, T_3

Les prélèvements de sang effectués toutes les 5 minutes puis toutes les 15 minutes pendant 2 heures permettent d'établir les courbes de disparition de l'hormone thyroïdienne injectée. Nous avons ainsi pu confirmer que la T_3 diffuse très rapidement. 75 % environ de la radioactivité administrée sous forme de T_3 marquée a quitté la circulation en quelques minutes. 5 à 6 minutes après l'injection de l'hormone, on ne retrouve, en effet, dans la totalité du plasma maternel que 25 % de la radioactivité administrée. Celle-ci diminue très rapidement pour atteindre un palier (5 à 10 % de la radioactivité injectée) une heure après l'injection. Ces résultats ne se différencient pas de ceux obtenus chez les lapines non gestantes et l'aspect de la courbe de disparition est le même dans les deux cas (Figure XI). La présence des foetus ne modifie donc pas la diffusion de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine, du moins dans les deux premières heures qui suivent l'administration de l'hormone.

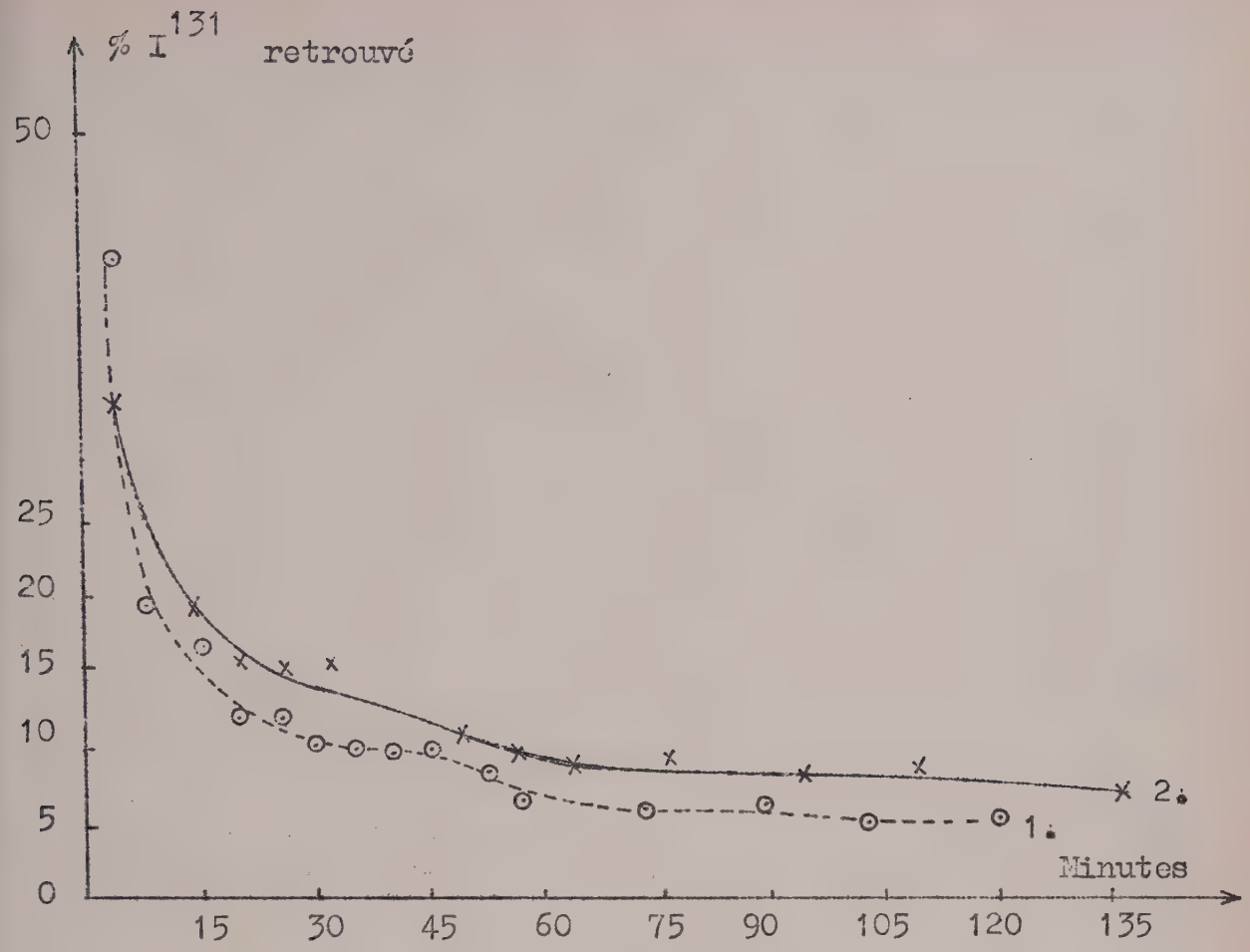

Figure XI

Effet de la gestation sur la vitesse de disparition du plasma de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine marquée

Courbe 1 : Lapines vierges (4 animaux) ;

Courbe 2 : Lapines en fin de gestation (4 animaux).

Abscisses : temps en minutes

Ordonnées : pour cent de la radioactivité injectée retrouvée dans la totalité du plasma.

En outre, on ne retrouve dans le sang foetal que peu de radioactivité. Le rapport

$$\frac{\text{radioactivité d'1 mg de plasma foetal}}{\text{radioactivité d'1 mg de plasma maternel}}$$

est égal à 0,15. Nous avons vu que, chez le Rat, la T_3 traverse rapidement, mais en faible quantité, la paroi placentaire (p. 48). Il semble en être de même chez la lapine quoique la quantité de T_3 radioactive injectée dans cette expérience ait été trop faible pour que l'on puisse identifier l'hormone marquée dans le sang foetal. Il se pourrait que cette hormone ait été en partie désiodée. Cette expérience ne permet cependant pas de tirer de conclusion sur le passage de la T_3 elle-même à travers le placenta de Lapin. Par contre, elle démontre une diffusion rapide de la T_3 quel que soit l'état physiologique de la femelle.

La mesure de la masse plasmatique et de l'espace interstitiel des femelles non gestantes montre que, au bout d'une heure, l'espace T_3 dépasse très largement la valeur de l'espace interstitiel. En effet, elle peut atteindre le double de celui-ci. C'est ainsi que des animaux pesant en moyenne 2,2 kg ont un volume plasmatique de 107 ml, un espace sodium de 635 ml et donc un espace interstitiel moyen de : 635 - 107 = 528 ml. En calculant l'espace T_3 comme l'on calcule l'espace sodium, on trouve une valeur moyenne de 1080 ml, soit presque deux fois supérieure à celle de l'espace

interstitiel. Il en est de même pour les femelles gestantes, compte tenu de l'erreur provenant du passage du sodium à travers le placenta déjà signalé (p. 77).

Ces expériences nous permettent de confirmer, chez le Lapin, la pénétration intracellulaire rapide de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine, comme on l'avait déjà signalé chez diverses espèces animales (68, 81, 82, 208). Cependant, la gestation ne semble pas modifier la vitesse de diffusion et la pénétration dans les tissus de l'hormone triiodée.

b/ Diffusion de la L-thyroxine : T_4

Nos résultats sur la diffusion de la L-thyroxine ont, par contre, mis en lumière des différences importantes suivant l'état physiologique de la femelle (Figure XII). On sait que la diffusion de la T_4 est beaucoup moins rapide que celle de la T_3 (81, 82, 118, 136, 186, 228, 244). 6 à 7 minutes après l'injection de la thyroxine marquée à des lapines vierges, on retrouve dans le plasma au moins 60 % de la radioactivité administrée. La radioactivité plasmatique diminue ensuite pour atteindre un palier (25 % environ de la radioactivité totale, une heure et demie après l'injection de l'hormone).

Par contre, chez la lapine gestante, et dans les 6 à 7 minutes qui suivent l'injection, on retrouve encore dans le

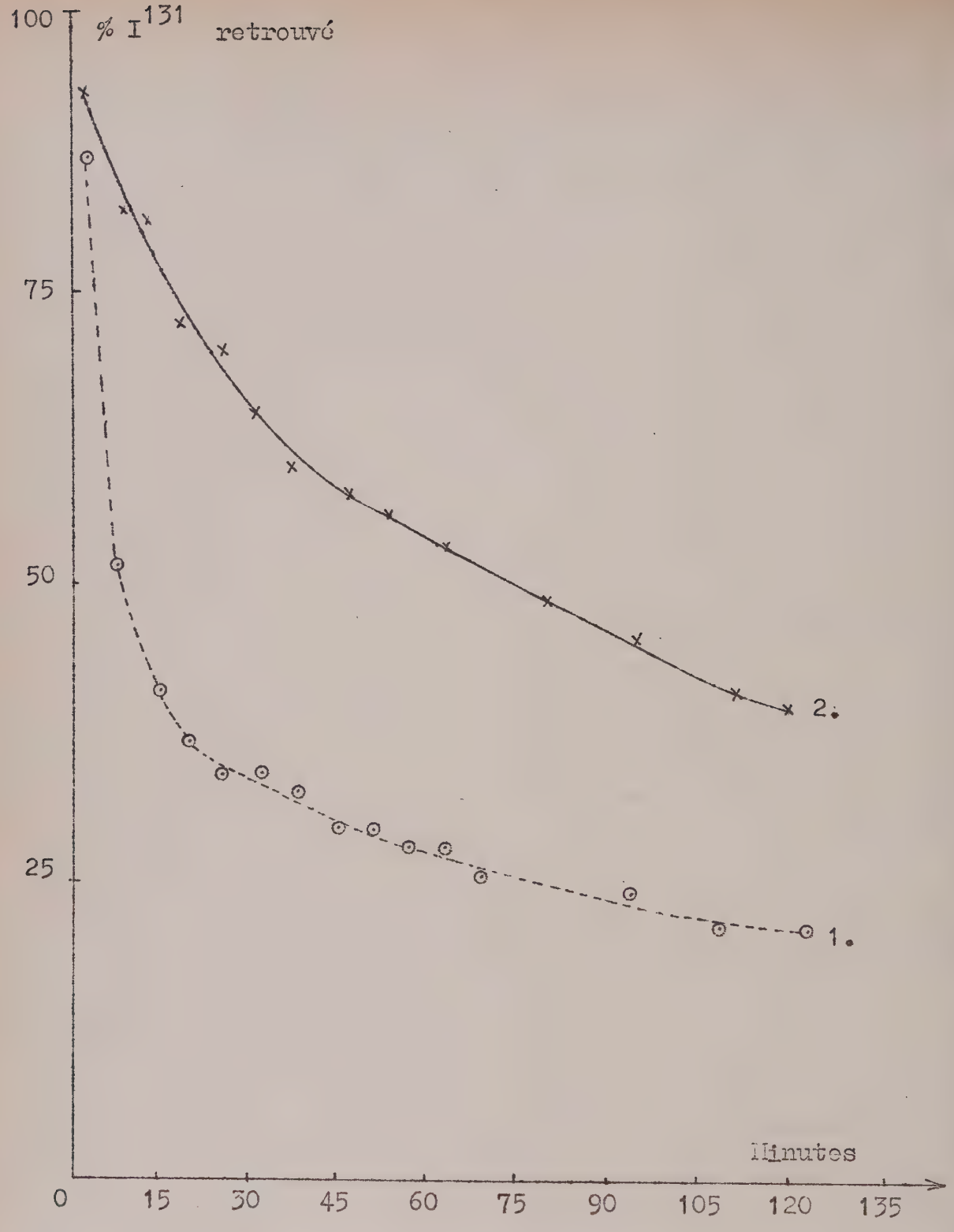

Figure XII

Effet de la gestation sur la vitesse de disparition du plasma de la L-thyroxine marquée

Courbe 1 : Lapines vierges (5 animaux); courbe 2 : Lapines en fin de gestation (5 animaux)

Abscisses : temps en minutes.

Ordonnées : pour cent de la radioactivité injectée retrouvé

plasma au moins 75 % de la radioactivité injectée. Celle-ci diminue ensuite progressivement mais en fin d'expérience (c'est-à-dire 2 heures après l'injection de l'hormone), le sang circulant renferme encore 40 % en moyenne de la radioactivité administrée. La disparition de l'hormone du courant sanguin est donc ralentie à la fin de la gestation, résultat qui contraste avec celui obtenu avec la T_3 (p. 78) et qui semble indiquer que la pénétration de la T_4 est modifiée au cours de la gestation. Il n'en est pas de même chez le Rat, du moins entre le 10ème et le 15ème jour de la gestation (63).

Dans nos expériences, peu de radioactivité traverse le placenta et 2 heures après l'injection de T_4, le rapport

$$\frac{\text{radioactivité d'1 mg de plasma foetal}}{\text{radioactivité d'1 mg de plasma maternel}}$$

est égal à 0,07. Quoique très faible, ce passage a lieu et la différence de diffusibilité de l'hormone tétraiodée chez les femelles vierges et chez les femelles gestantes est, de ce fait, supérieure à celle indiquée par nos courbes.

Pour des animaux non gestants pesant en moyenne 2,2 kg, nous avons vu que l'espace interstitiel était de 528 ml. L'espace T_4 calculé deux heures après l'injection de l'hormone est de 640 ml en moyenne. Ces résultats comparés avec ceux obtenus avec la triiodothyronine confirment les travaux antérieurs (81, 82, 118, 136, 186, 228, 244). La T_4 disparaît, en effet, beaucoup plus lentement du courant sanguin

et pénètre beaucoup moins rapidement dans les cellules que la T_3 . D'autre part, deux heures après l'injection de l'hormone, l'espace T_4 des lapines gestantes, pesant en moyenne 3,8 kg, est même inférieur à celui des lapines vierges. Ainsi, la gestation diminue considérablement la vitesse de diffusion de la T_4 .

DISCUSSION ET CONCLUSION

Il ne semble pas que la gestation modifie la pénétration de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine. Si la gestation provoquait un léger ralentissement de la diffusion de la T_3, ce phénomène pourrait alors être masqué par le passage de l'hormone à travers le placenta. De toute évidence, puisque ce ralentissement de la diffusion n'est pas apparent, il ne peut s'agir que d'un phénomène de faible importance.

D'autre part, nos expériences montrent que la courbe de disparition de la L-thyroxine est nettement modifiée chez la lapine en fin de gestation, du moins dans les premières heures qui suivent l'injection de cette hormone. Les oestrogènes n'ont, au contraire, pas d'action sur la vitesse de disparition de la L-thyroxine chez le même animal (10).

Comme l'ont antérieurement établi divers auteurs (81, 82, 118, 136, 186, 228, 244), la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine pénètre dans les cellules beaucoup plus rapidement que la

L-thyroxine. La gestation modifie la diffusibilité de la L-thyroxine mais ne paraît pas avoir d'influence sur la pénétration cellulaire de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine, du moins dans les premières heures qui suivent l'injection d'hormones thyroïdiennes à des lapines gestantes.

II.- INFLUENCE DES OESTROGENES SUR LE FONCTIONNEMENT DE LA THYROIDE DU RAT

INTRODUCTION

Chez la Femme, les modifications de l'activité thyroïdienne observées pendant la grossesse ont été attribuées (52) à l'augmentation de la sécrétion des oestrogènes (219). C'est pourquoi l'action des oestrogènes sur la fonction thyroïdienne a fait l'objet de nombreuses recherches en conclusion desquelles des opinions très diverses ont été émises.

Chez la Femme, la fonction thyroïdienne n'est pas modifiée par la castration (230) et ne subit pas de changement au cours du cycle oestrien (182, 215). L'administration de diéthylstilboestrol n'augmente pas la fixation thyroïdienne du radioiode (55) ou provoque une légère augmentation de celle-ci (108). Cependant, certains auteurs (55, 258) ont trouvé que le taux de "Protein-bound iodine" (P B I) n'est pas modifié par les oestrogènes, tandis que d'autres ont, au

contraire, signalé que ces hormones provoquent une élévation non seulement du taux de P B I (1, 56, 57, 58, 108) mais aussi de celui de la "Thyroxine-binding protein" (T B P) (52, 56), augmentation qui est comparable à celle obtenue pendant la grossesse (53).

Chez la Souris et le Rat, l'ovariectomie diminue à la fois la capacité de la thyroïde à fixer l'iode radioactif (16, 48) et la sécrétion de thyroxine (154, 250) alors que, chez le Lapin, la fonction thyroïdienne est nettement stimulée par l'ovariectomie (11,12). D'autres auteurs n'ont, au contraire, observé aucune variation de l'activité thyroïdienne après l'ovariectomie chez le Rat (176) et chez le Lapin (26).

La fixation thyroïdienne de l'iode (^{131}I) semble subir des variations au cours du cycle oestrien, en particulier chez le Rat et la Souris. Ces variations ont cependant été observées grâce à l'emploi de méthodes et critères différents (fixation d'iode après 6 heures ou après 24 heures, concentration d'iode dans la thyroïde par rapport à celle dans le sang). Cependant, il paraît ressortir de ces différentes observations que l'activité thyroïdienne est accrue pendant l'oestrus chez le Rat (19, 60, 189, 221, 223), alors que, chez la Souris, la fixation la plus élevée est obtenue pendant le proestrus (222). Aucune modification ne paraît avoir lieu chez la lapine au cours de l'ovulation (26).

L'action des oestrogènes sur la fixation de l'iode par le corps thyroïde de divers animaux (Souris, Rat, Lapin, Cobaye) a fait l'objet de nombreuses recherches dont les résultats sont contradictoires (11, 12, 25, 37, 49, 60, 61, 64, 100, 121, 137, 146, 147, 153, 166, 167, 176, 177, 185, 189, 190, 224, 253). Certains travaux montrent cependant que ces hormones augmentent la fixation thyroïdienne d'iode (^{131}I) par un mécanisme relevant, pour les uns, d'une origine hypophysaire (20, 166, 167, 189, 224), pour les autres, d'une action directe des oestrogènes sur la glande (60, 61).

Nous avons repris l'étude de ce problème chez des rattes castrées auxquelles nous avons administré, soit l'oestradiol, soit un dérivé synthétique doué de propriétés biologiques voisines de celui-ci, l'éther méthylique de l'acide diméthyléthylallénolique (36). En outre, nous avons cherché à mettre en évidence l'existence de facteurs périphériques de l'action des oestrogènes en étudiant leur influence éventuelle sur l'excrétion urinaire et fécale de l'iode (^{131}I) après administration de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine (T_3) marquée (203).

MATERIEL ET METHODES

Quinze jours après leur castration, des rattes ont reçu quotidiennement 2 µg d'oestradiol ou d'éther méthylique de l'acide diméthyléthylallénclique pendant cinq jours

(injection en solution huileuse). Les animaux témoins ont reçu une injection d'huile d'olive pendant cinq jours. Ensuite au sixième jour, nous avons administré 5 à 10 μ C de ^{131}I Na, sans entraîneur. Les animaux ont été sacrifiés 3, 6 et 24 heures après l'injection du radioiode et l'on a mesuré la radioactivité des thyroïdes, des plasmas et des utérus au compteur à scintillation.

Le métabolisme général de ^{131}I de la T_3 marquée a été étudié sur un autre lot de rattes castrées, puis thyroïdectomisées 15 jours après. Deux semaines après la deuxième opération (c'est-à-dire la thyroïdectomie), nous avons administré pendant 5 jours de suite, par voie sous-cutanée, 2 μ g d'oestradiol ou d'éther méthylique de l'acide diméthyléthylallénolique par jour (solution huileuse). Ensuite, au sixième jour, nous avons injecté par voie intraveineuse 0,01 à 0,02 μ g (0,2 μC) de T_3 marquée en position -3'. Nous avons alors recueilli les matières fécales et l'urine 3, 6, 10 et 24 heures après l'injection et mesuré leur radioactivité. Afin de disposer d'éléments de comparaison, des essais du même ordre ont été poursuivis sur des animaux non castrés, en oestrus et en dioestrus, ainsi que sur des rattes castrées traitées par 500 μ g de progestérone pendant 5 jours après l'injection de T_3 marquée.

RESULTATS

1) - Influence des oestrogènes sur la fixation d'iode (^{131}I) par la glande thyroïde des rats femelles castrés

a/ Action de l'oestradiol :

L'oestradiol, administré à doses physiologiques, ne modifie pas le poids du corps thyroïde. Le poids moyen des thyroïdes des rattes castrées traitées à l'oestradiol est de 17,9 mg tandis que celui des thyroïdes des rattes castrées mais non traitées à l'oestradiol est en moyenne de 16,5 mg. On constate cependant des modifications dans la fixation du radioiode par cette glande, modifications qui varient en fonction du temps (Tableau XII et Figure XIII-A). Trois heures après l'injection d'^{131}I Na, le pourcentage de l'iode -^{131}I administré retenu par la glande est plus élevé chez les animaux traités à l'oestradiol que chez les témoins non traités (augmentation de 60 %). La fixation du radioiode par la thyroïde des castrats se montre équivalente à celle d'animaux non castrés en dioestrus. La castration ne modifie donc pas la captation d'iode par la glande thyroïde chez le Rat.

Les résultats sont du même ordre, six heures après l'administration d'iodures marqués. La radioactivité retenue par la thyroïde d'animaux traités à l'oestradiol reste supérieure à celle des castrats non traités (augmentation de 50 %).

TABLEAU XII

Action de l'oestradiol sur la fixation d'^{131}I (dose traceuse) par le corps thyroïde de la ratte castrée

(valeurs moyennes déterminées sur 40 animaux traités et 32 témoins)

Temps après l'injection d'^{131}I Na	% de la radioactivité injectée retenue par					
	le corps thyroïde total		1 g de plasma		1 g d'utérus	
	Témoins	Oestradiol	Témoins	Oestradiol	Témoins	Oestradiol
3 heures	10,2(1) ± 0,6	16,4 ± 1,1	0,45 ± 0,04	0,49 ± 0,04	0,44 ± 0,04	0,36 ± 0,02
	P < 0,01		P > 0,05		P > 0,05	
6 heures	14,0 ± 0,8	21,3 ± 1,4	0,37 ± 0,02	0,45 ± 0,03	0,22 ± 0,01	0,33 ± 0,01
	P < 0,01		P = 0,05		P < 0,01	
24 heures	20,2 ± 1,0	20,2 ± 2,1	0,04 ± 0,005	0,07 ± 0,005	0,04 ± 0,004	0,04 ± 0,005
			P < 0,01			

(1) moyennes ± erreur standard

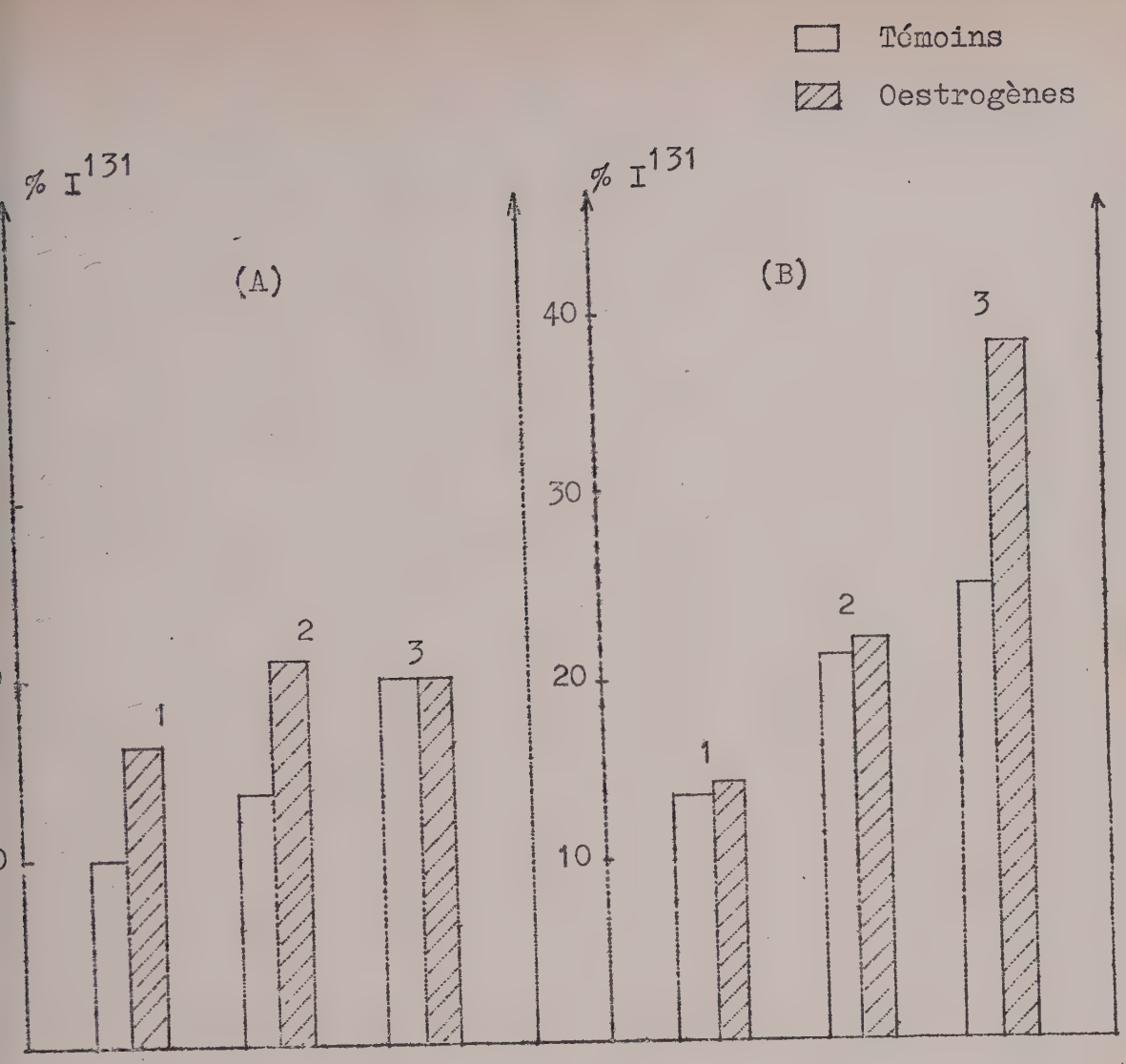

Figure XIII

Fixation d'^{131}I (dose traceuse) par le corps thyroïde de rattes castrées

(A) : sous l'action de l'oestradiol,

(B) : sous l'action de l'éther méthylique de l'acide diméthyléthylallénolique.

Cependant, 24 heures après l'injection d'une dose traceuse d'iodures marqués, les variations individuelles sont considérables et aucune différence significative ne se manifeste alors entre les animaux témoins et ceux traités à l'oestradiol.

Ainsi, nos expériences permettent de conclure que l'oestradiol modifie la fixation du radioiode par la glande thyroïde, l'augmentation n'étant significative que trois et six heures après l'administration d'^{131}I ($P < 0,01$).

Le Tableau XII montre que la teneur en radioiode du plasma, trois heures après l'injection d'iodures marqués, est sensiblement la même chez les femelles castrées, traitées ou non à l'oestradiol. Cependant, six heures après l'injection, le plasma des rattes qui ont reçu de l'oestrogène naturel présente une radioactivité supérieure à celle du plasma des castrats non traités ($P = 0,05$). Cette différence devient très significative au bout de 24 heures ($P < 0,01$).

Il ressort de nos résultats, réunis dans le Tableau XII, que l'utérus involué des castrats ne fixe le radioiode que très faiblement. Cependant, six heures après l'injection d'^{131}I Na, la fixation totale par cet organe est décuplée à la suite de l'administration d'oestradiol. La teneur en radioiode par gramme d'organe est dans ce dernier cas statistiquement plus élevée que chez les castrats non traités. Cette différence n'est donc manifeste qu'à environ 6 heures après

l'administration de radioiode. Les résultats obtenus trois heures et vingt-quatre heures après l'injection d'iodures marqués ne révèlent aucune différence entre les deux groupes d'animaux (Tableau XII).

b/ Action de l'éther méthylique de l'acide diméthyléthylallénolique :

Comme l'oestradiol, l'éther méthylique de l'acide diméthyléthylallénolique ne modifie pas le poids de la glande thyroïde du Rat (valeur moyenne 16,6 mg) (voir p. 89). Trois heures et six heures après l'administration d'iodures marqués à des rattes castrées, l'oestrogène de synthèse étudié ne provoque aucune modification de la teneur en radioiode de la thyroïde. Par contre, vingt-quatre heures après l'injection d'^{131}I Na, le pourcentage de radioactivité retenue par la glande est augmenté de 55 % (Tableau XIII et Figure XIII B).

Le Tableau XIII montre, en outre, que la teneur en radioiode du plasma est toujours plus élevée chez les animaux traités à l'éther méthylique de l'acide diméthyléthylallénolique que chez les castrats non traités. Les différences sont particulièrement importantes trois et six heures après l'administration d'^{131}I Na, mais elles restent significatives même après vingt-quatre heures ($P < 0,05$).

Comme nous l'avions observé dans le cas de l'oestradiol (p. 92), la fixation de radioiode par gramme d'utérus,

TABLEAU XIII

Action de l'acide diméthyléthylallénolique sur la fixation de ^{131}I (dose traceuse) par le corps thyroïde de la ratte castrée

(Valeurs moyennes déterminées sur 25 animaux traités et sur 24 témoins)

Temps après l'injection de ^{131}I Na	% de la radioactivité injectée retenue par					
	le corps thyroïde total		1 g de plasma		1 g d'utérus	
	Témoins	Acide d.m.é. allénolique	Témoins	Acide d.m.é. allénolique	Témoins	Acide d.m.é. allénolique
3 heures	13,5(1) ± 0,88	14,2 ± 0,95	0,63 ± 0,04	0,82 ± 0,05	0,51 ± 0,03	0,53 ± 0,04
			P < 0,01		P > 0,05	
6 heures	21,3 ± 1,94	21,9 ± 1,77	0,44 ± 0,03	0,69 ± 0,06	0,40 ± 0,05	0,54 ± 0,03
			P < 0,01		P < 0,05	
24 heures	24,9 ± 1,38	38,6 ± 1,72	0,07 ± 0,01	0,12 ± 0,02	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,02
	P < 0,01		P < 0,05			

(1) moyenne ± erreur standard

six heures après l'administration d'iodures marqués, est plus élevée chez les animaux traités à l'éther méthylique de l'acide diméthyléthylallénolique que chez les castrats non traités. Cette augmentation est cependant moins marquée que dans le cas de l'oestradiol, mais il est intéressant de noter que ces deux hormones semblent produire un effet semblable sur l'utérus.

Les deux oestrogènes étudiés influencent la fixation thyroïdienne du radioiode, mais à des temps différents, sans pour autant que l'on puisse affirmer que leur mode d'action est le même. Une augmentation de l'iodémie a été également observée après l'injection de l'un ou l'autre des deux oestrogènes bien qu'elle soit plus importante et plus durable dans le cas de l'éther méthylique de l'acide diméthyléthylallénolique que dans celui de l'oestradiol (Tableau XIII).

2) - Action des oestrogènes sur l'élimination urinaire et fécale de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine (T_3)

Au cours de nos expériences nous avons préalablement trouvé que l'excrétion fécale d'iode (^{131}I) après injection de T_3 marquée était négligeable. Aussi, nous nous bornerons à présenter ici des courbes illustrant l'excrétion urinaire de ^{131}I chez les animaux des divers lots étudiés (Figure XIV, A-B-C et D). Aucune différence n'a été observée ni au cours de l'oestrus et du dioestrus (A), ni après injection d'oestrogènes (B et D) ou de progestérone (C). Comme après injection

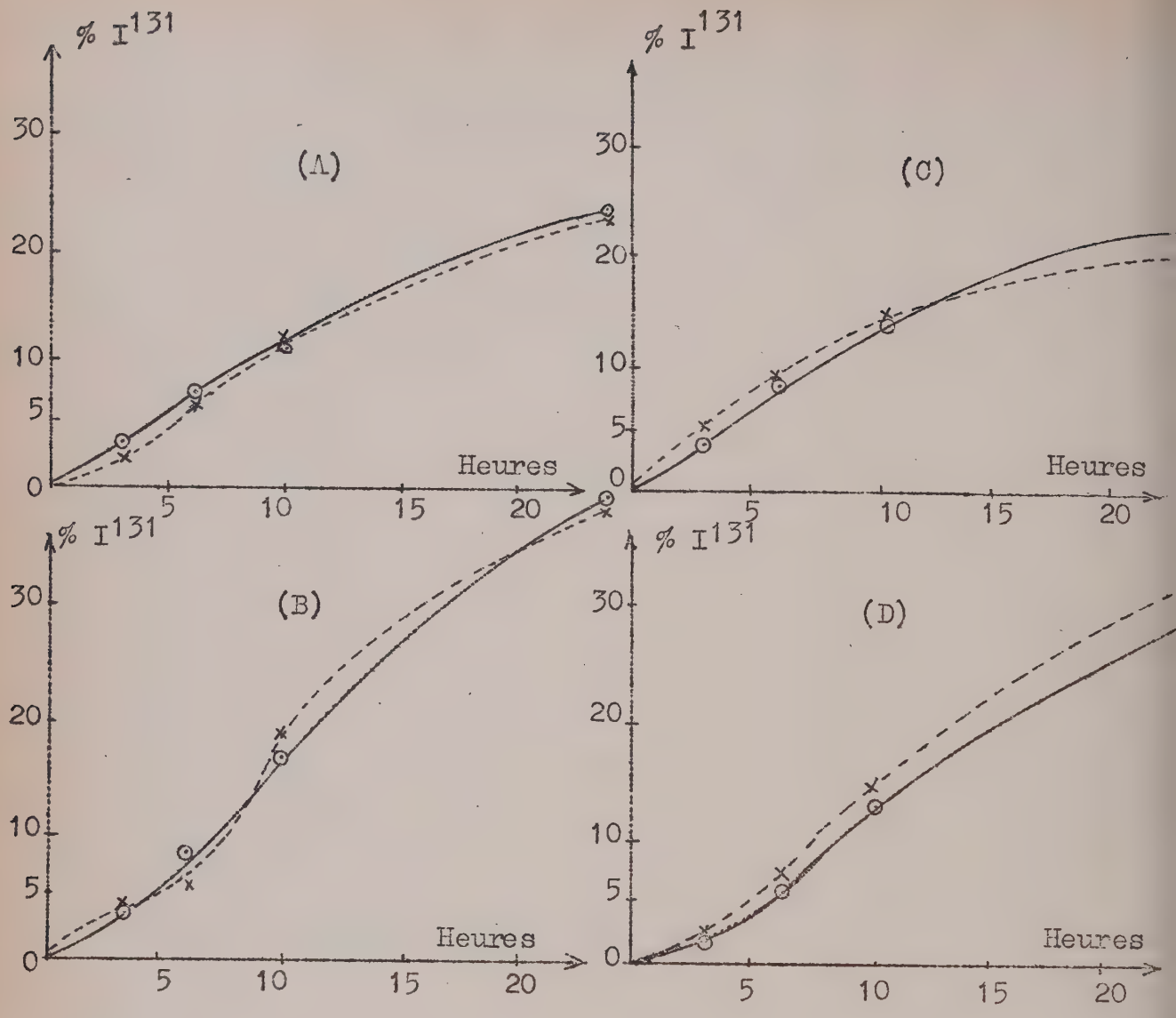

Figure XIV

Elimination urinaire de ^{131}I après injection à des rattes thyroïdectomisées de 3:5:3' -triiodo-L-thyronine dans des conditions diverses

(A) : o rattes en oestrus (12 animaux);
x en dioestrus (12 animaux)
(B) : o rattes castrées traitées à l'oestradiol (12 animaux);
x témoins (11 animaux)
(C) : o rattes castrées traitées à la progestérone (4 animaux);
x témoins (4 animaux)
(D) : o rattes castrées traitées à l'éther méthylique de l'acide diméthyléthylallénolique (6 animaux);
x témoins (6 animaux).

e T_3 marquée, l'urine des animaux renferme surtout des
odures, il découle de nos résultats qu'aucune stimulation du
atabolisme de l'hormone triiodée (T_3) n'a été enregistrée
ous l'action des oestrogènes ou de la progestérone.

DISCUSSION

) - Influence des oestrogènes sur la fixation d'iode (^{131}I) par la glande thyroïde des rats femelles castrés

L'oestradiol et l'éther méthylique de l'acide diméthyléthylallénolique (2 µg par jour pendant cinq jours) n'ont ucune action sur le poids de la thyroïde de rats femelles astrés. Il en est de même pour l'oestrone (60). Quelques uteurs (44, 45, 167) notent cependant une augmentation du oids de la glande thyroïde du Rat après traitement au benoate d'oestradiol à doses plus importantes. Chez le Cobaye variectomisé, par contre, l'oestradiol diminuerait de 40 % e poids de la thyroïde (242, 243).

Les oestrogènes que nous avons étudiés (oestradiol et ther méthylique de l'acide diméthyléthylallénolique) ont ne influence sur la fixation d'iode (^{131}I) par la glande hyroïde. Cependant, nos expériences ne permettent pas d'affirer que le mode d'action de ces deux hormones est le même. rès avoir provoqué l'oestrus au moyen d'injections d'oestradiol à des doses physiologiques (voir Méthodes, p. 87) on

observe, 3 et 6 heures après l'administration d'iodures marqués une augmentation de la fixation de l'iode (^{131}I) dans la glande thyroïde du Rat femelle castré. L'augmentation parallèle observée chez le Rat normal pendant l'oestrus (19, 60, 189, 190, 223) serait donc bien liée à l'action des oestrogènes.

Vingt-quatre heures après l'administration d'^{131}I Na, l'éther méthylique de l'acide diméthyléthylallénolique augmente également la fixation d'iode (^{131}I) par la glande thyroïde du Rat femelle castré. FELDMAN (60) constate en outre que l'oestrone produit ce même effet.

D'autres auteurs qui ont étudié cette même question ont, par contre, obtenu des résultats moins concordants. La nature des hormones étudiées, la variabilité des doses administrées et la durée du traitement peuvent être à l'origine de ce désaccord.

2) - Action des oestrogènes sur l'élimination urinaire et fécale de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine (T_3)

Nos expériences tendent à montrer que les oestrogènes ne jouent peut-être pas de rôle dans la dégradation de l'hormone triiodée, la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine, car elles indiquent clairement que l'excrétion urinaire et fécale de ^{131}I n'est pas modifiée par l'administration d'oestrogènes à doses physiologiques.

CONCLUSION

L'oestradiol, d'une part, l'éther méthylique de acide diméthyléthylallénolique, d'autre part, administrés des rats femelles castrés, augmentent la fixation thyroï- enne d'iodures marqués. Le mécanisme de ce phénomène demeure anmoins encore mal défini.

L'excrétion urinaire d'^{131}I (après injection de 5:3' -triiodo-L-thyronine marquée) n'est modifiée ni par administration d'oestrogènes, à doses physiologiques, ni par progestérone. Elle ne subit, en outre, aucune variation au urs du cycle oestrien.

I.- FONCTIONNEMENT DE LA THYROÏDE DU RAT EN FIN DE GESTATION

INTRODUCTION

Après avoir montré que les oestrogènes provoquent chez Rat une augmentation de la fixation d'^{131}I et en même mps une iodémie plus élevée, il nous a paru intéressant de chercher si des modifications du même ordre pouvaient être registrées chez ce même animal en fin de gestation. En effet, ez la Femme, pendant la grossesse, on a noté une fixation iode (^{131}I) plus élevée que la normale (66, 89, 168, 182) nsi qu'une augmentation du "Protein-bound iodine" (P B I)

(23, 41, 95, 210, 216, 231) et de la "Thyroxine-binding protein" (T B P) (51, 53, 192, 195, 197, 233). Par contre, chez d'autres espèces animales (vache, singe, brebis) (3, 4, 96, 225, 248) on n'a enregistré que peu ou pas de changements de la fonction thyroïdienne au cours de la gestation. Cependant, chez le Lapin, en fin de gestation, BROWN-GRANT (26) a signalé une augmentation de la fixation d'iode (^{131}I). Celle-ci diminue néanmoins brusquement après la mise-bas bien que la sécrétion thyroïdienne soit accrue pendant la dernière semaine de la gestation et pendant la lactation. Chez la Souris (107), au contraire, la fixation thyroïdienne du radio-iode tend à diminuer au fur et à mesure que la gestation avanc Il en est de même chez la Brebis (254).

1) - Fixation d'iode (^{131}I) par la thyroïde de Rat en fin de gestation

MATERIEL ET METHODES

Nos expériences ont été poursuivies sur 76 rattes recevant pendant un mois au moins une alimentation standard (Aliment M A B, N°1, équilibré pour rats, Nourri Labo). Nous avons comparé la fixation thyroïdienne d'iode (^{131}I) de rats gestants (20-21 jours post-coitum) à celle de rats femelles non gestants. Les deux groupes de rats ont reçu des injections intramusculaires de 5 ~ C d'^{131}I (^{131}I Na), sans entraîneur, et ont été ensuite sacrifiés 1 heure, 3 heures,

heures et 17 heures après l'injection. La radioactivité des
hyroïdes maternelles et foetales ainsi que celle des plasmas
été mesurée au compteur à scintillation.

RESULTATS

Les moyennes des résultats de nos expériences ont été
assemblées dans le Tableau XIV.

De 1 heure à 17 heures après l'injection d'iodures
arqués, le pourcentage de radioactivité retenue par les
hyroïdes de rats en fin de gestation est toujours inférieur
celui des thyroïdes de rats non gestants. Cependant, à
7 heures, des variations individuelles se manifestent mais
es résultats restent néanmoins statistiquement très signifi-
atifs ($P < 0,01$).

Une heure après l'injection du radioiode, nous avons
éterminé le pouvoir de concentration des iodures au moyen du

rapport $\frac{T}{S} = \frac{\text{radioactivité par mg de thyroïde}}{\text{radioactivité par mg de plasma}}$

equel s'est montré plus élevé chez les rats non gestants
Valeurs moyennes : 330 dans le premier cas, et 175 dans le
euxième). En outre, la teneur en radioiode par gramme de
lasma 1 heure, 3 heures et 6 heures après l'injection d'iode
(^{131}I) reste plus faible chez les rats gestants que chez les
ormaux (Tableau XIV). Cependant, 17 heures après l'injection,
l n'y a aucune différence significative entre ces deux groupes

TABLEAU XIV

Effet de la gestation sur la teneur en radioiode d'^{131}I du corps thyroïde et du plasma de rattes

(Valeurs moyennes déterminées sur 34 femelles en fin de gestation et sur 42 témoins)

Temps après l'injection d'^{131}I Na (dose traceuse)	% de la radioactivité injectée retenue par			
	le corps thyroïde total		1 g de plasma	
	Témoins	gestants	Témoins	gestants
1 heure	4,4 ± 0,7	1,8 ± 0,2	0,81 ± 0,09	0,58 ± 0,06
	P < 0,01		P < 0,05	
3 heures	10,0 ± 1,2	4,4 ± 0,7	0,82 ± 0,1	0,37 ± 0,06
	P < 0,01		P < 0,01	
6 heures	16,2 ± 1,3	7,2 ± 1,5	0,75 ± 0,13	0,25 ± 0,02
	P < 0,01		P < 0,01	
17 heures	25,7 ± 1,7	13,8 ± 1,8	0,084 ± 0,01	0,072 ± 0,009
	P < 0,01		P > 0,05	

'animaux. Aussi, la diminution de la fixation thyroïdienne hez les rats gestants est accompagnée d'une iodémie plus aible, du moins dans les 6 heures qui suivent l'adminis- ration du radioiode.

L'activité thyroïdienne, chez le Rat en fin de gesta- ion, paraît donc être diminuée bien que nos expériences xposées dans le chapitre précédent (p. 89 à 95) aient montré u'elle est augmentée sous l'action des oestrogènes. FELDMAN 63) a cependant, lui aussi, signalé une diminution de la ixation thyroïdienne d'iode (^{131}I) 24 heures après l'admi- istration de radioiode à des rats entre le 13ème et 15ème our de la gestation. Il convient en outre de mentionner, u'IINO et GREER (104) ont trouvé, 4 heures après injection 'iode (^{131}I) à des rats gestants et non gestants, une ixation thyroïdienne de radioiode qui est statistiquement dentique dans les deux cas. La valeur de cette fixation, estée donc normale, diminue cependant à partir du 20ème jour e la gestation et reste faible pendant la lactation. Ces uteurs attribuent cette diminution au fait que la glande ammaire, qui concentre l'iode, entre en compétition avec la hyroïde dès l'approche de la mise-bas. Cependant, nous avons u (p. 23) qu'en fin de gestation l'iode (^{131}I) administré la mère traverse rapidement la barrière placentaire. Aussi, ce stade de la gestation, il serait naturel d'envisager que a thyroïde foetale entre en compétition avec la thyroïde

maternelle. Ceci expliquerait la concentration plus faible du radioiode dans cette dernière.

En effet, 3 heures et 6 heures après l'administration d'iode (^{131}I) à des rattes gestantes, la fixation thyroïdienne totale de radioiode des foetus d'une seule portée est pratiquement équivalente à celle de leur mère. Dans une moyenn de 15 portées, la fixation thyroïdienne des foetus est, 3 heures et 6 heures après l'injection d'iode (^{131}I) à la mère, respectivement de 4,4 et 6,2 % tandis que celle de la mère, aux mêmes temps, est de 4,4 et 7,2 % de la radio-activité injectée. Chez d'autres espèces animales, le pouvoir de concentration d'iode (^{131}I) de la thyroïde foetale dépasse même celui de la mère, en fin de gestation (7, 78, 79, 107, 130, 255).

2) - Etude chromatographique du fonctionnement de la thyroïde du Rat en fin de gestation

Nous venons de voir que chez le Rat la fixation thyroïdienne ainsi que la proportion de radioiode dans le plasma sont diminués en fin de gestation. Ces faits pourraient traduire des modifications dans le fonctionnement thyroïdien. FELDMAN (63) a signalé, en outre, que, dans la glande, l'iode lié aux protéines (le P B ^{131}I) n'est pas modifié par la gestation chez cet animal et que le B E I ("Butanol-extractable iodine") du plasma est légèrement plus faible chez les gestants que chez les normaux.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons entrepris une étude chromatographique de la thyroïde et du plasma de 9 rattes gestantes et de 6 rattes normales. Ces animaux ont chacun reçu 50 µC d'^{131}I Na en injection intramusculaire et ont été sacrifiés 1 heure ou 18 heures après l'injection. Les thyroïdes sont prélevées sous anesthésie légère à l'éther et le sang est ensuite recueilli par ponction cardiaque.

Après prélèvement, les thyroïdes de chaque animal sont congelées et broyées séparément. On ajoute alors 1 ml de solution de Ringer bicarbonaté au broyat que l'on laisse ensuite 1 heure à 4° C avant de le centrifuger (pH final : 8,6-8,8). Une partie aliquote du liquide surnageant est chromatographiée. Cette chromatographie permet une étude de la thyroglobuline et a été réalisée sur des animaux sacrifiés 1 heure et 18 heures après l'injection de l'iode (^{131}I).

Afin d'étudier la répartition du radioiode incorporé dans les différents composés organiques iodés de la thyroglobuline, nous avons hydrolysé les thyroïdes des animaux sacrifiés 18 heures après l'injection de l'iode (^{131}I). Cette hydrolyse a été réalisée sur l'homogénat thyroïdien dans le liquide de Ringer bicarbonaté (voir plus haut) en y ajoutant de la pancréatine Viobine (Viokase) à une concentration finale de 2%. Le mélange est laissé 24 à 48 heures à 37° C

avant d'être centrifugé. Le liquide surnageant est ensuite soumis à l'analyse chromatographique.

Le plasma est lyophilisé puis extrait par NH_4OH, 2N suivant une technique décrite précédemment (p. 47). L'extrait ammoniacal est ensuite chromatographié.

Dans les trois cas (extrait thyroïdien, extrait thyroïdien hydrolysé, et extrait plasmatique), les solvants chromatographiques utilisés ont été les suivants : n-Butanol : NH_4OH : Eau (100 : 28 : 72) et n-Butanol : Acide acétique : Eau (84 : 7 : 9). Le développement des chromatogrammes a été effectué en sens descendant.

RESULTATS

a/ Thyroïde non hydrolysée :

L'étude de la thyroglobuline formée au bout d'une heure et de 18 heures, indique que la glande thyroïdienne des animaux gestants fonctionne de la même manière que celle des animaux non gestants. Le comptage des chromatogrammes, centimètre par centimètre, a montré que 90 à 92 % de la radioactivité est renfermée dans la bande correspondant à la thyroglobuline. Ceci reste vrai dans les deux groupes d'animaux gestants et non gestants. Ce résultat est en acccrd avec celui de FELDMAN (63) qui indique que le pourcentage de P B ^{131}I dans la glande n'est pas modifié par la gestation.

b/ Thyroïde hydrolysée :

Après hydrolyse, les constituants organiques iodés que nous avons mis en évidence dans la glande sont également les mêmes dans les deux cas. Il en est de même de leurs rapports. Au cours de la gestation, on ne constate donc aucune modification de la répartition des constituants iodés de la thyroïde. Bien que la thyroïde de rats gestants fixe moins d'^{131}I que la thyroïde normale, son fonctionnement n'est pas modifié par l'état physiologique de l'animal.

c/ Plasma :

Nous avons par contre constaté des modifications dans la répartition plasmatique d'^{131}I entre les différents constituants iodés. Dans nos expériences, nous nous sommes particulièrement intéressé aux rapports entre l'iode inorganique, la thyroxine (T_4) et la 3:5:3' -triiodothyronine (T_3) dans le plasma des animaux gestants et non gestants. L'examen au compteur à scintillation des chromatogrammes de plasmas de rats non gestants indique (Tableau XV ci-après) que, chez ces témoins, 49, 9 % de la radioactivité plasmatique se trouve incorporée dans la thyroxine tandis que l'iode inorganique représente 21,7 % de la radioactivité plasmatique.

TABLEAU XV

Proportions relatives d'iodures et d'hormones thyroïdiennes dans les chromatogrammes de plasma de rats gestants et de rats témoins

(Solvant chromatographique : Butanol ammoniacal)

Animaux	I %	T_4 %	T_3 %
Témoins	21,7	49,9	5,3
gestants	55,3	22,2	4,3

Chez les animaux gestants, par contre, la concentration en iode inorganique est plus forte (55,3 % de la radioactivité plasmatique totale) que chez les témoins tandis que celle de la thyroxine radioactive est plus faible (22,2 %) (Tableau XV).

Ces résultats confirment ceux de FELDMAN (63) qui indiquent une légère diminution du "Butanol-extractable radioactive iodine" (B E I ^{131}) au cours de la gestation. Il a été signalé en outre (128) "une sécrétion préférentielle de T_3" par le corps thyroïde de Brebis en fin de grossesse. Chez le Rat, par contre, la concentration de T_3 dans le plasma n'est pas modifiée pendant la gestation (Tableau XV).

La thyroxine, bien que secrétée en quantité plus faible, demeure donc chez le Rat gestant la principale hormone du plasma.

Il convient de conclure que la gestation provoque des effets différents suivant les espèces animales. L'augmentation de la fixation thyroïdienne et de la concentration du P B I pendant la grossesse, semble être particulière à l'espèce humaine. Chez le Rat gestant, en tout cas, la fixation thyroïdienne est, aux différents temps de notre expérimentation, inférieure à celle observée chez l'animal non gestant. Il en est de même de la concentration de thyroxine dans le plasma et ce dernier fait pourrait trouver son explication dans des modifications du mécanisme de transfert de la thyroxine au cours de la gestation.

3) - Fixation de la thyroxine sur les protéines du plasma de rats gestants et de leurs foetus

Les premières études mettant en évidence des modifications importantes du transport de la thyroxine par les protéines du sérum ont été poursuivies chez la femme enceinte (51, 53, 192, 195). Ce problème de la fixation de la thyroxine sur les protéines plasmatiques pendant la grossesse fut posé à la suite de résultats cliniques indiquant une augmentation du P B I (41, 95, 210, 216, 231) non accompagnée de signes d'hyperthyroïdisme. On observe en effet une augmentation de la

capacité de la T B G (thyroxine-binding globulin) (195, 233) alors que celle de la T B P A (thyroxine-binding prealbumin) reste inchangée (106). On ne signale, par contre, aucune modification de la T B P (thyroxine-binding protein) chez la brebis gestante (3,4). Chez le Lapin, des changements qualitatifs ont été observés au cours de la gestation (161, 162). La thyroxine est fixée à une protéine (T B P adulte) qui, soumise à l'électrophorèse sur papier, migre entre l'albumine et l'α_1 globuline et jusqu'au 21ème jour de la gestation, il n'y a aucune modification du transport de l'hormone. Cependant, à partir du 23ème jour, une autre protéine du plasma est alors également capable de fixer la thyroxine. Cette dernière protéine (T B P foetale) migre en électrophorèse sur papier entre les α_2 et les β globulines. A la fin de la gestation, il y a dans le sang maternel autant de T B P adulte que de T B P foetale. Après la mise-bas, la T B P foetale diminue peu à peu et disparaît au bout de deux semaines. Le phénomène inverse se produit chez le foetus. A partir du 19ème jour de la gestation, le sérum foetal renferme une seule protéine capable de fixer la thyroxine (T B P foetale). Cependant, au 28ème jour, on a pu mettre en évidence les deux types de T B P (foetale et adulte). Chez l'Homme, la T B P des foetus est la même que celle de l'adulte mais sa capacité est moins grande (2, 171), ce dernier fait n'est pas surprenant puisque les concentrations

d'α_1 et α_2 globulines sont plus faibles dans le sérum foetal que dans le sérum maternel (132, 155).

Aucune étude de cet ordre n'a été poursuivie sur le Rat chez lequel la thyroxine se fixe sur les albumines du sérum (197, 198). Cependant, en dehors des albumines, une autre protéine (zone des α globulines) a été signalée comme étant susceptible de fixer l'hormone (158, 245).

Au moyen de deux procédés électrophorétiques différents, nous avons d'abord repris cette étude sur les plasmas de rattes normales, avant d'aborder celle des rattes en fin de gestation et de leurs foetus.

MATERIEL ET METHODES

Le sang de rattes normales, de rattes gestantes et de leurs foetus est prélevé sur héparine. Le plasma obtenu par centrifugation est ajouté à une quantité déterminée de thyroxine radioactive préalablement desséchée (soit 0,25 µg de thyroxine par ml de plasma, soit 0,5 µg de thyroxine par ml de plasma) (17) et le mélange est laissé pendant 15 heures à 4°. La thyroxine radioactive (^{131}I) a été préparée au laboratoire à partir de la 3,5 diiodo-L-thyronine (203). La séparation des protéines a été réalisée par électrophorèse sur papier ou en gel d'amidon sur 10 µl du mélange plasma + thyroxine radioactive.

a/ Electrophorèse sur papier :

Le tampon utilisé est le carbonate d'ammonium (0,1 M) dont le pH a été rajusté à 8,4 au moyen de CO_2 (13). L'électrophorèse a été réaliséesur papier WHATMANN 3 M M, 16 à 18 heures (150 volts et 24 milliampères). Sur chaque échantillon de plasma, on pratique deux électrophorèses dans les mêmes conditions, l'une utilisée au repérage des protéines (coloration au bleu de bromophénol en solution alcoolique à 0,1 % saturée de Cl_2Hg), l'autre mise en contact avec des films permettant d'obtenir des autoélectrophorégrammes.

b/ Electrophorèse sur gel d'amidon :

La méthode utilisée est celle décrite par SMITHIES (220) qui utilise le tampon au borate de sodium à pH 8,6. Le plasma étudié est absorbé sur une petite bande de papier WHATMANN 3 M M de 2cm sur 0,5 cm que l'on insère ensuite dans le gel. La durée de migration est de 6 heures (150 volts, 2 milliampères). Le gelest ensuite coupé en deux portions dans le sens de la longueur au moyen d'un fil de métal très fin. L'une de ces parties est colorée par l'amidoschwartz en solution saturée dans un mélange Acide Acétique : Eau : Méthanol (1:5:5). L'autre partie est utilisée pour le repérage de la radioactivité en mettant le gel entouré de papier Saram Wrap en contact avec un film. On découpe ensuite le gel demi centimètre par demi centimètre et on compte chaque fracti

au compteur à scintillation, ce qui permet d'établir le pourcentage de la radioactivité retenu par les protéines de ces diverses fractions.

RESULTATS

a/ - Protéines du plasma :

Les électrophorèses sur gel d'amidon n'indiquent pas de différences fondamentales entre les protéines de rattes non gestantes et gestantes, bien que ces dernières cependant paraissent être pauvres en γ globulines. Par contre, le plasma foetal ne renferme que peu de protéines; en dehors des albumines en faible quantité, on note la présence de $S\alpha_2$ (slow α_2) et de bandes d'haptoglobines, mais celles-ci sont incomplètes (Figure XV).

b/ Fixation de la thyroxine aux protéines :

En électrophorèse sur papier, la presque totalité de la radioactivité est repérée sur les albumines, comme l'ont indiqué ROBBINS et RALL (197, 198). Cependant, dans le plasma d'animaux adultes (gestants et non gestants), une faible quantité de T_4 est fixée sur une zone comprise entre les α_1 globulines et les albumines, ce qui est en accord avec les travaux antérieurs (158, 245). Dans le plasma foetal, malgré la faible quantité d'albumine, une forte radioactivité

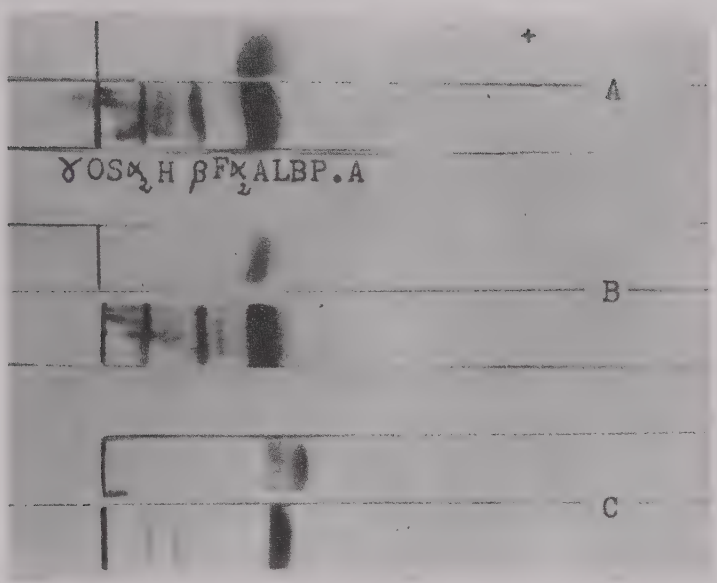

Figure XY

Répartition de la thyroxine radioactive
dans le plasma de Rat
(électrophorèse sur gel d'amidon)

A : Rat femelle adulte
B : Rat en fin de gestation
C : Foetus de Rat à terme

En haut : radioautogramme

En bas : diagramme des protéines du plasma
(coloration par l'amidoschwartz).

est fixée sur la zone des albumines avec un léger décalage vers la préalbumine. Dans tous les cas, on note chez le Rat l'absence d'une T B G analogue à celle de l'Homme.

Les résultats sont beaucoup plus précis lorsque l'on opère en gel d'amidon; comme dans le cas précédent, la thyroxine des plasmas adultes se fixe sur les albumines, la radioactivité la plus forte étant au début des albumines vers les globulines. Dans le plasma foetal, au contraire, la radioactivité la plus importante est décelée vers la zone des préalbumines (Figure XV). Le comptage de la radioactivité montre nettement ce décalage (Figure XVI).

DISCUSSION

La concentration de certaines protéines du sérum varie pendant la grossesse chez la femme. C'est ainsi que les albumines diminuent alors que le groupe des α globulines augmente (34, 132); chez le Rat, seules les α globulines semblent être sensiblement diminuées par la gestation.

Il est intéressant de noter que le mécanisme de transport de la T_4 par les protéines du plasma du Rat est différent de celui de l'Homme. Nos expériences confirment les travaux antérieurs (158, 197, 198, 245) à savoir que la T_4 se fixe essentiellement sur les albumines. Chez la ratte, comme chez la brebis (3,4) on ne signale aucune modification

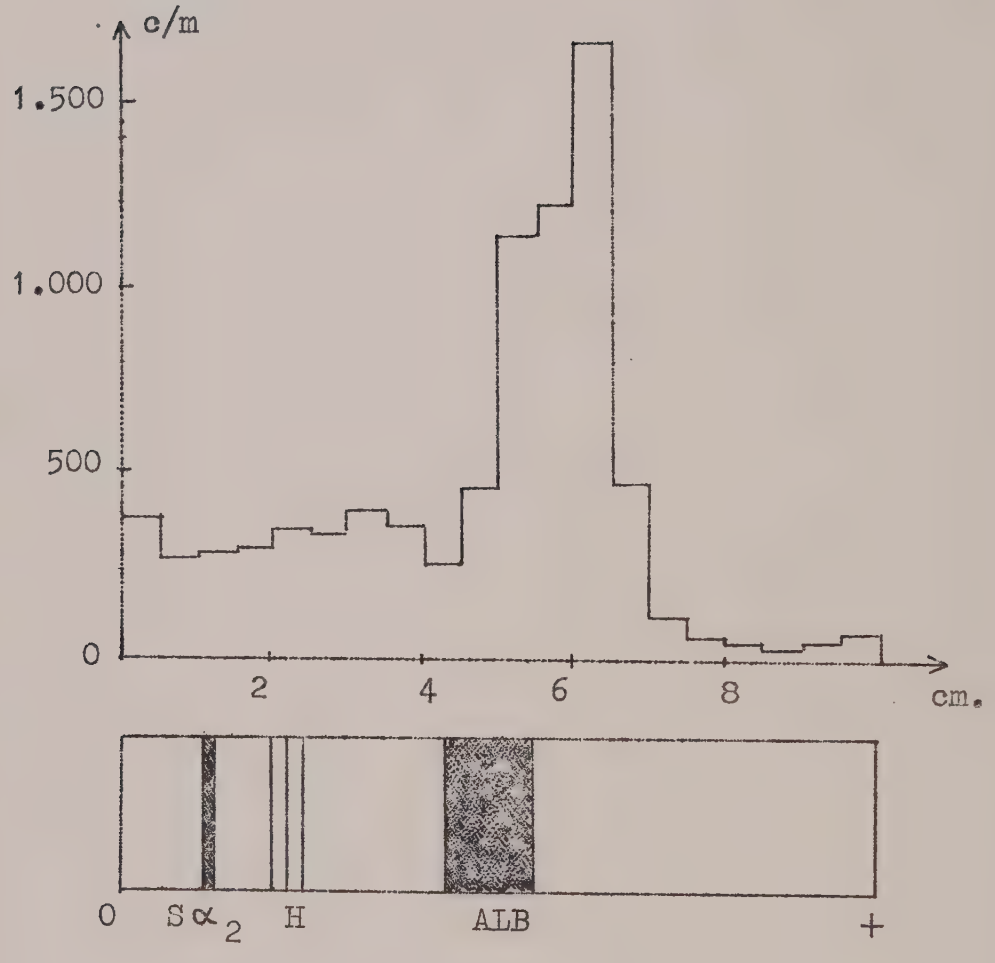

Figure XVI

Répartition de la thyroxine radioactive dans le plasma de foetus de Rat
(électrophorèse sur gel d'amidon)

En haut : Répartition de la radioactivité (en coups/minute) le long du gel d'amidon après électrophorèse.

En bas : Diagramme des protéines du plasma foetal.

de la T B P pendant la gestation. Chez la femme, au contraire, la capacité de la T B G augmente pendant la grossesse (51, 53, 192, 195, 197, 198, 233) et chez le Lapin, la T B P foetale apparaît dans le sérum maternel à partir d'un certain stade de la gestation (161, 162). Ainsi, chez ce dernier animal, la T B P foetale est très différente de celle de l'adulte. Il n'en est pas de même chez le Rat. Chez cet animal, la thyroxine se fixe, dans tous les cas, sur les albumines, mais on observe, dans le plasma des foetus, un léger décalage dans la fixation protéique de l'hormone. En effet, chez l'embryon de Rat, la T_4 se fixe préférentiellement sur une zone voisine des préalbumines.

=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

TROISIEME PARTIE

FONCTIONNEMENT DE LA THYROÏDE FOETALE DU RAT ET METABOLISME DE LA 3:5:3' -TRIIODO-L-THYRONINE CHEZ LE NOUVEAU-NE

I. - FONCTIONNEMENT DE LA THYROÏDE FOETALE ET ROLE DU PLACENTA

INTRODUCTION

La différenciation générale de l'embryon de Rat est très tardive en comparaison avec celle des autres mammifères. En ce qui concerne la thyroïde, c'est à 17 jours post-coitum que les auteurs ont observé l'apparition de colloïde dans la glande foetale du Rat (151, 169). Les premiers follicules ont été détectés au 18ème jour du développement embryonnaire (77, 151). Le processus de différenciation morphologique de la thyroïde se poursuit les jours suivants et continue même après la naissance. Il a été établi par des méthodes autoradiographiques (77, 151, 152) que la glande de l'embryon de Rat commence à concentrer l'iode radioactif entre le 18ème et le 19ème jour post-coitum. D'autre part, en fin de gestation, la thyroïde embryonnaire fonctionne comme une glande adulte (73).

Ainsi, la thyroïde foetale du Rat dont l'évolution morphologique commence à un stade très avancé de la vie embryonnaire ne semble fonctionner que peu de temps avant la mise-bas. Nous avons vu, d'autre part, que les hormones maternelles sont capables de traverser la barrière placentaire mais ce transfert ne peut se faire qu'en fin de gestation. On pourrait alors envisager que les hormones thyroïdiennes ne soient pas nécessaires au développement normal du foetus, tout au moins avant le 19ème jour. Cette hypothèse trouverait sa confirmation dans le cas où les hormones thyroïdiennes ne pourraient pas être synthétisées par un organe autre que la thyroïde du foetus.

La thyroxine étant la principale hormone thyroïdienne circulante, nous avons, chez des rattes gestantes thyroïdectomisées, cherché à la mettre en évidence avant le 19ème jour de la gestation dans l'organisme maternel et dans le foetus. En effet, sa présence indiquerait alors soit que le placenta synthétise l'hormone thyroïdienne, soit que la thyroïde foetale réalise la synthèse de la thyroxine à un stade plus précoce de la gestation, avant qu'elle ne concentre efficacement le radio-iode et avant qu'apparaissent dans la glande les premiers follicules.

1°) - Mise en évidence d'hormones thyroïdiennes dans le placenta de Rat avant la fin de la gestation

MATERIEL ET METHODES

Nos expériences ont été poursuivies sur 25 rattes gestantes qui ont été thyroïdectomisées entre le 11ème et le 12ème jour de la gestation. Cinq ou six jours après l'opération, les animaux ont reçu, en injection intramusculaire, 70 µ C d'^{131}I (^{131}I Na dose traceuse) et ont été sacrifiés 18 heures après. Le sang maternel est recueilli par ponction cardiaque et le plasma séparé par centrifugation. Le plasma est ensuite lyophilisé, délipidé, puis extrait par NH_4OH, 2N après précipitation des protéines à l'alcool (voir p. 47). La solution éthanolique ammoniacale obtenue est analysée par chromatographie.

Deux procédés ont été utilisés pour l'étude des placentas :

a/ Les organes prélevés sont broyés en présence de glace carbonique. On extrait ensuite la poudre obtenue par NH_4CH 1 %. Les solutions ammoniacales sont lyophilisées puis traitées de la même manière que le plasma (voir p. 47).

b/ Les organes prélevés sont congelés puis broyés avec de la poudre de verre. Le broyat est mis en suspension dans du liquide de Ringer bicarbonaté (pH = 8,6 - 8,8) et hydrolysé

------- pendant 24 à 48 heures (37° C, sous toluène) au moyen de "viokase" (pancréatine Viobine) à une concentration finale de 2 %. Après hydrolyse, le mélange est centrifugé et une partie aliquote du liquide surnageant est soumise à l'analyse chromatographique.

Les solvants utilisés pour la chromatographie sont :

1) - n-Butanol : NH_4OH : Eau (100 : 28 : 72)

2) - n - Butanol : Acide acétique : Eau (84:7:9) et

3) - Pentanol tertiaire : NH_4OH : Eau (5:1:4)

Le développement des chromatogrammes a été effectué pour 1) et 2) en sens descendant et pour 3) en sens ascendant.

RESULTATS

Plasma maternel

La presque totalité de la radioactivité du plasma maternel est retrouvée sous forme d'iodures (95,9 % en moyenne pour une vingtaine d'animaux). Dans certains cas, une proportion très faible d'hormone thyroïdienne a cependant pu être mise en évidence. Le comptage centimètre par centimètre des chromatogrammes a montré que le rapport T_4/I est toujours inférieur à 0,01. Dans d'autres cas, seuls les iodures ont pu être décelés comme chez le rat mâle thyroïdectomisé (236).

Placenta

a/ Organe non hydrolysé :

L'étude chromatographique monodimensionnelle en n Butanol NH_4OH, 2N de l'extrait placentaire non hydrolysé, indique la présence constante d'hormone thyroïdienne (T_4) et un pourcentage d'iodures élevé (90,5 % en moyenne) (Figure XVII).

Le rapport T_4/I est toujours plus élevé dans le placenta que dans le plasma maternel. Des différences individuelles se manifestent cependant et ce rapport peut, dans certains cas, atteindre une valeur 10 fois plus élevée que celle obtenue dans le plasma de la ratte gestante. Dans ce dernier cas, la bande du chromatogramme correspondant à T_4 est alors suffisamment radioactive pour qu'un examen analytique puisse être réalisé. Nous avons découpé cette bande puis l'avons éluée au Butanol saturé d'eau. L'éluat est alors soumis à une chromatographie bidimensionnelle : nous avons utilisé le solvant n-Butanol- NH_4OH, 2N en première dimension et le solvant Pentanol tertiaire NH_4OH, 2N en deuxième. Le radioautochromatogramme révèle généralement la présence de deux corps, l'un correspondant aux iodures, l'autre à l'hormone tétraiodée, la thyroxine. En outre, une iodothyronine dont le R_f correspond à la 3:3'5' -triiodo-L-thyronine (T'_3) a pu être décelée dans certains cas (Figure XVIII).

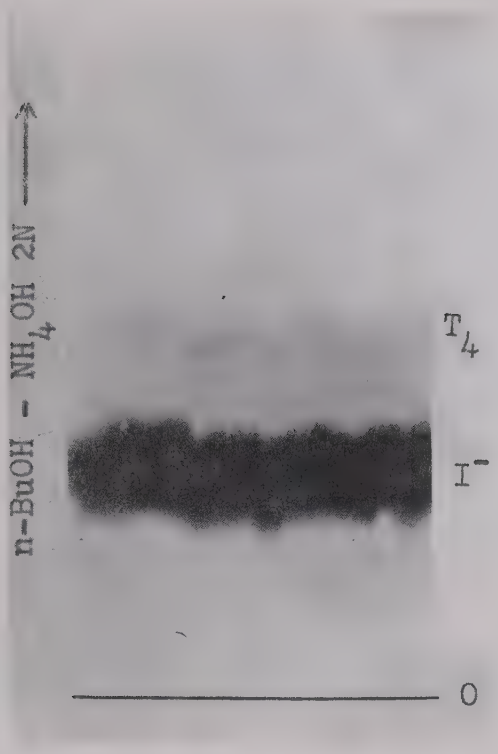

Figure XVII

Radioautochromatogramme monodimensionnel
d'un extrait de placenta non hydrolysé

Solvant : n-butanol saturé d'NH_4OH 2N (sens descendant)

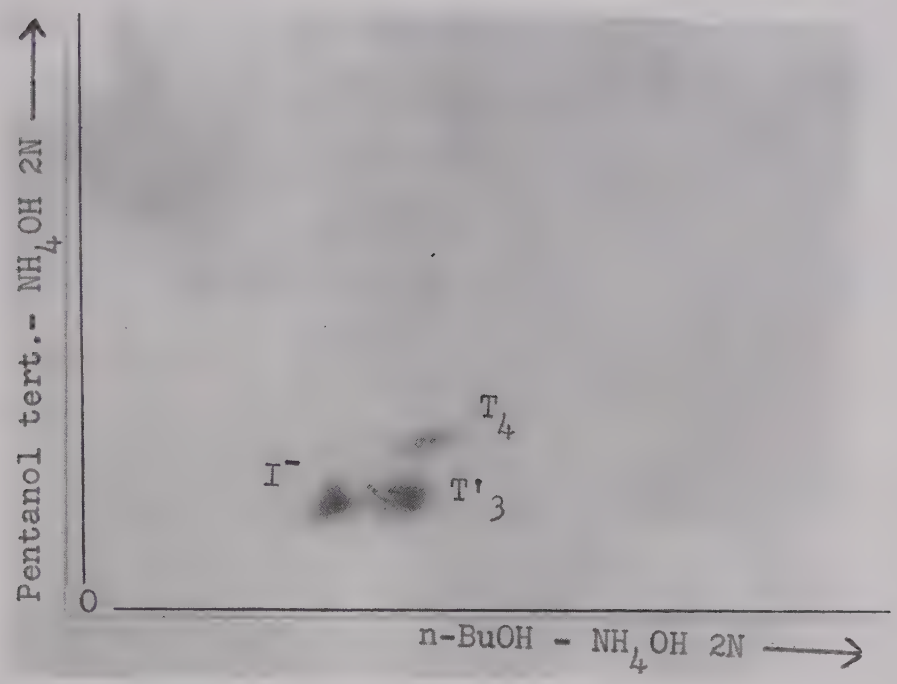

Figure XVIII

Radioautogramme bidimensionnel
d'un extrait de placenta non hydrolysé

Solvants : 1) n-butanol saturé d'NH_4OH 2N (sens descendant)

2) pentanol saturé d' NH_4OH 2N (sens ascendant)

b/ Organe hydrolysé :

Après l'hydrolyse enzymatique des extraits placentaires, la quasi-totalité de la radioactivité est retrouvée sous forme d'iodures. Il nous a été impossible de mettre en évidence la diiodotyrosine (DIT); dans quelques placentas, cependant, on note la présence de monoiodotyrosine (MIT) (Figure XIX).

DISCUSSION

L'étude du plasma maternel dans lequel la proportion d'iodures est très élevée et la quantité de thyroxine nulle ou infime, nous permet d'affirmer que la thyroïdectomie des rattes gestantes a été totale. Des travaux récents ont montré, en effet, qu'aucune formation extrathyroïdienne de thyroxine n'a pu être mise en évidence chez les rats mâles thyroïdectomisés (236).

Il ne semble pas que le placenta puisse faire la synthèse d'hormones thyroïdiennes. En effet, la chromatographie de cet organe n'indique pas la présence d'une protéine analogue à la thyroglobuline. Après hydrolyse des extraits placentaires, il nous a été impossible de mettre en évidence la diiodotyrosine (DIT); cependant, quelques placentas renferment de la monoiodotyrosine (MIT), mais cette dernière pourrait peut-être provenir d'une ioduration non spécifique des protéines. En effet, si la diiodotyrosine est le précurseur de

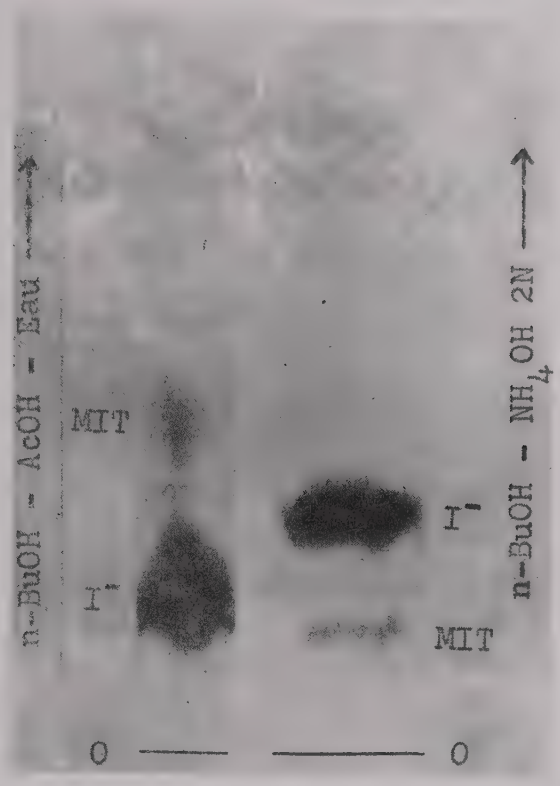

Figure XIX

Radioautochromatogramme monodimensionnel
d'un extrait de placenta hydrolysé

Solvants : n-butanol acétique et
n-butanol saturé d'NH_4OH 2N (sens descendant)

la thyroxine dans la thyroglobuline (93, 235), l'ioduration d'une protéine ne peut pas conduire à la thyroxine (236) sans donner naissance à la D I T. D'autre part, des travaux in vitro (257) ont montré que le tissu placentaire humain n'est pas capable de synthétiser des composés organiques iodés. Il paraît en être de même pour le placenta de Rat.

Il ne semble donc pas que le placenta puisse suppléer à l'absence de thyroïde maternelle. La thyroxine présente dans le premier ne peut donc avoir qu'une origine foetale. Bien que la thyroïde de l'embryon ne fixe qu'une quantité infime de radioiode avant le 19ème jour de la gestation, on ne peut alors plus exclure qu'elle synthétise des hormones thyroïdiennes. Aussi devient-il important de préciser à quel stade l'ébauche embryonnaire non encore différenciée commence à devenir fonctionnelle.

2°) - Début du fonctionnement de la thyroïde foetale du Rat

MATERIEL ET METHODES

Les rattes sont mises en présence des mâles le soir à 19 heures jusqu'au lendemain matin à 9 heures. Il est généralement admis que la gestation commence à 2 heures ± 7 heures pendant la nuit de la mise au mâle.

Les femelles gestantes sont sacrifiées le 17ème et le 18ème jour de la gestation à 9 heures ou à 16 heures, c'est-à-

dire aux stades suivants :

- 16 jours 7 heures ± 7 heures
- 17 jours 7 heures ± 7 heures
- 17 jours 14 heures ± 7 heures

Nous appellerons souvent ces stades respectivement : 16 jours, 17 jours et 17 jours et demi post coitum pour simplifier l'exposé de nos résultats.

Si l'on administre avant le 19ème jour de la gestation du radioiode soit à la mère (cas le plus fréquemment utilisé), soit aux foetus, on ne retrouve qu'une très faible quantité d'iode (^{131}I) dans les thyroïdes embryonnaires. Aussi, il nous a été possible, à ce stade de la gestation, d'injecter dans l'organisme maternel de fortes doses de radioiode (jusqu'à 100 µ C par animal) sans risquer de détruire l'ébauche thyroïdienne foetale.

Nos expériences ont été poursuivies sur 30 rattes gestantes thyroïdectomisées dès le 11ème ou le 12ème jour de la gestation. Nous avons administré du radioiode (100 µ C par animal) à ces rattes gestantes, 19 heures avant le sacrifice.

Chez les foetus qui avaient moins de 17 jours de vie intra-utérine, il nous a été impossible d'effectuer une analyse chromatographique des produits iodés de l'ébauche thyroïdienne foetale étant donnée la très faible radioactivitié retenue par celle-ci.

Les thyroïdes des foetus de chaque portée (de 17 jours de vie intra-utérine ou plus) sont prélevées sous loupe binoculaire et réunies puis leur radioactivité est mesurée au compteur à scintillation. Les thyroïdes sont ensuite broyées avec de la poudre de verre. Le broyat est mis en suspension dans 1 ml de solution de Ringer bicarbonaté (pH = 8,6 - 8,8) et hydrolysé pendant 24 heures (37°C, sous toluène) au moyen de "viokase" (pancréatine Viobine), à une concentration finale de 2%. Après hydrolyse, le mélange est centrifugé et le liquide surnageant est chromatographié. Les solvants utilisés sont le n-Butanol saturé par NH_4OH, 2N et le n-Butanol Acétique (p.121). Les chromatogrammes ont été révélés par des techniques classiques de radioautochromatographie avant d'être découpés en bandes de un centimètre, comptées ensuite au compteur à scintillation.

RESULTATS

a/ Entre le 16ème et le 17ème jour post-coitum, on retrouve dans les zones thyroïdiennes des embryons d'une portée de 0,0002 à 0,0004 pour cent de la radioactivité administrée. Le poids des foetus de 8 portées (53 embryons) est en moyenne de 0,4 g. Sur les ébauches thyroïdiennes de ces embryons aucune étude chromatographique n'a pu être réalisée.

b/ A 17 jours 7 heures ± 7 heures, la fixation d'iode (^{131}I) des thyroïdes embryonnaires d'une portée est très variable. Elle s'échelonne entre 0,0007 et 0,02 pour cent du radioiode injecté. Les foetus de 8 portées (52 embryons) ont un poids moyen de 0,7 g. En raison de la faible radioactivité des thyroïdes foetales, plusieurs portées de 17 jours n'ont pas pu être utilisées pour une analyse chromatographique. Nos résultats ont été obtenus sur les thyroïdes de 8 portées. La figure XX représente des autoradiochromatogrammes en Butanol Acétique d'hydrolysats de thyroïdes embryonnaires. On note la présence d'iodures, de monoiodotyrosine (MIT) et de diiodotyrosine (DIT), mais les iodothyronines n'ont pu être mises en évidence. Le plasma maternel et les foetus entiers ont été chromatographiés suivant des techniques décrites antérieurement (p. 47). La totalité de la radioactivité du plasma maternel est retrouvée sous forme d'iodures. Dans les foetus entiers thyroïdectomisés, on ne décèle également que des iodures (99,3%). Cependant, l'analyse des ébauches thyroïdiennes des foetus permet d'affirmer que celles-ci sont déjà fonctionnelles puisque la monoiodotyrosine et la diiodotyrosine peuvent y être mises en évidence. Ce résultat a pu être confirmé sur les embryons de 8 portées.

c/ A 17 jours 14 heures ± 7 heures, la fixation thyroïdienne des divers foetus d'une portée s'échelonne entre 0,02 et 0,1 pour cent de la radioactivité administrée. A ce stade

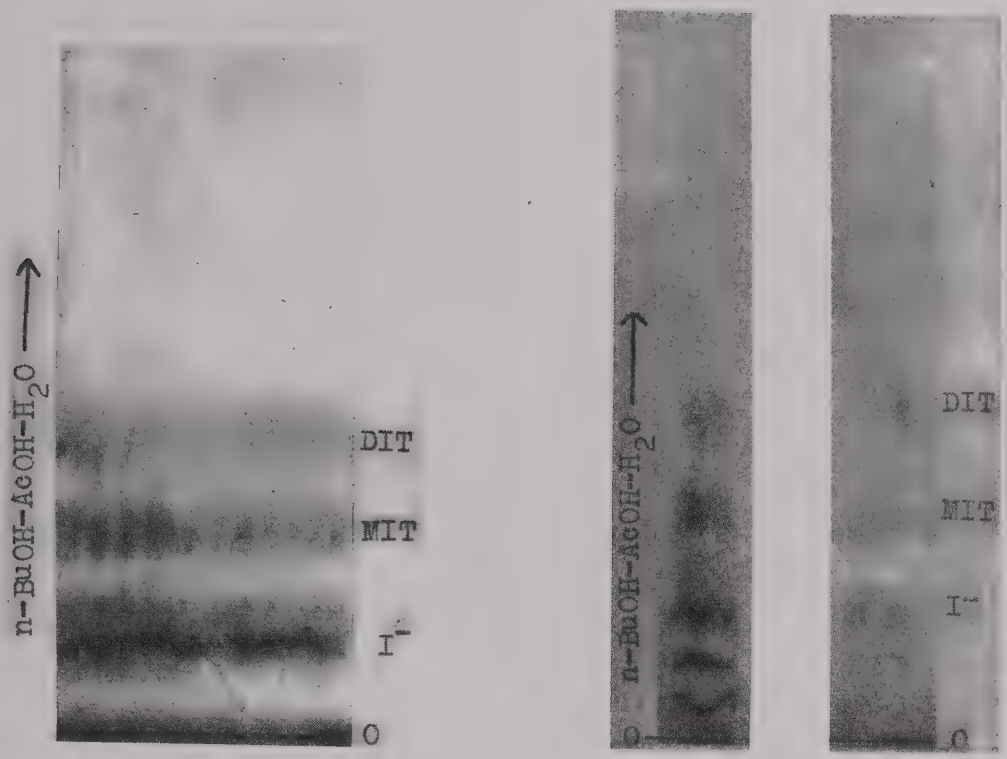

Figure XX

utoradiochromatogrammes d'hydrolysats de thyroïdes embryonnaires de 17 jours 7 heures ± 7 heures.

olvants : n-butanol acétique; (sens descendant).

de la gestation, les foetus de 10 portées (73 embryons) ont un poids moyen de 1 g. Les chromatogrammes d'hydrolysats thyroïdiens montrent la présence de la monoiodotyrosine, de la diiodotyrosine, et en même temps d'une faible quantité d'iodothyronine (Figure XXI). Il se pourrait que la thyroïde d'embryons de 17 jours post coitum (sacrifiés à 9 heures du matin) synthétise aussi la thyroxine mais qu'en raison de la faible radioactivité présente dans l'organe, l'étude chromatographique n'ait pas pu nous permettre de la déceler. Le plasma maternel (Figure XXII) ne contient que des iodures. Le plasma foetal (Figure XXII) renferme une proportion d'iodures très forte, mais on observe également la présence de l'hormone thyroïdienne tétraiodée. Des résultats analogues ont été obtenus sur des extraits placentaires. L'ensemble de ces résultats indique qu'à partir de ce stade de la gestation (17 jours et demi post coitum), la thyroxine est synthétisée dans la thyroïde embryonnaire et sécrétée dans le sang du foetus.

3°) - Fonctionnement de la thyroïde foetale à partir du 18ème jour et jusqu'à la fin de la gestation

MATERIEL ET METHODES

C'est entre le 18ème et le 19ème jour post-coitum, au moment où les premiers follicules se constituent à la périphérie d'une zone de cordons pleins, que la thyroïde de

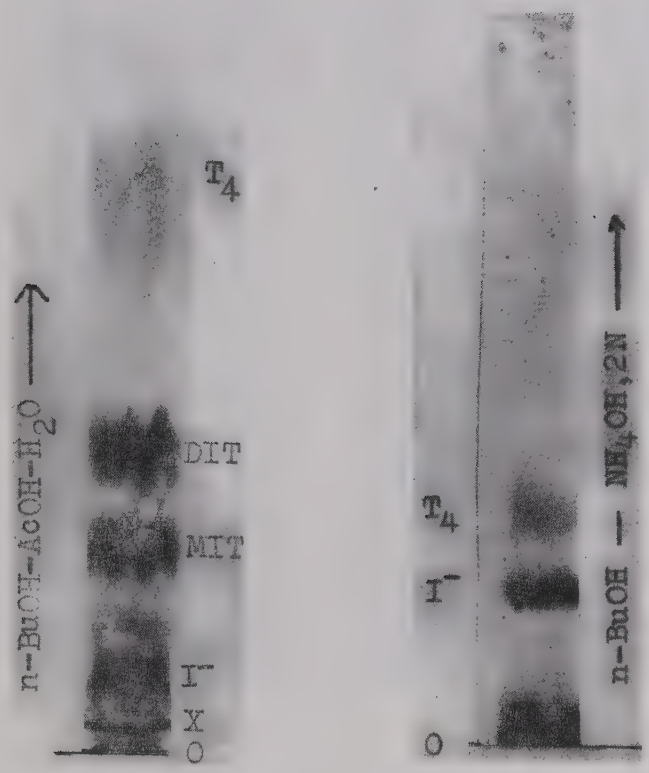

Figure XXI

toradiochromatogrammes d'hydrolysats de thyroïdes embryonnaires de 17 jours 14 heures ± 7 heures.

lvants : n-butanol acétique et n-butanol - NH_4OH, 2N (sens descendant).

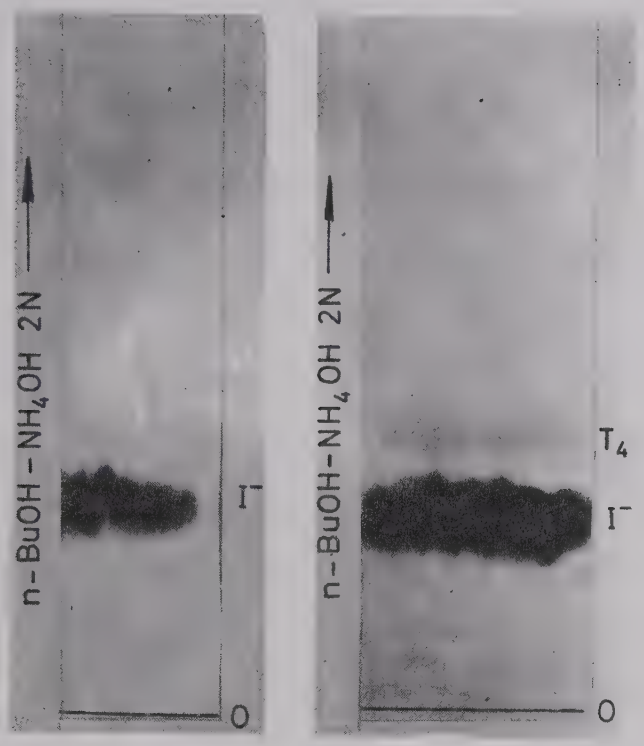

Figure XXII

Radioautochromatogrammes d'extraits de plasma maternel (à gauche) et de plasma foetal (à droite)

(17 jours 14 heures ± 7 heures)

Solvant : n-butanol - NH_4OH, 2N (sens descendant).

l'embryon du Rat commence à concentrer l'iode radioactif (77, 151, 152). A partir de ce stade, l'étude du fonctionnement de la thyroïde foetale a pu être réalisée avec plus de facilité. Nos premières expériences sur ce problème ont été poursuivies sur des foetus en fin de gestation (214). Trente femelles pleines ont été thyroïdectomisées entre le 11ème et le 12ème jour de la gestation, de manière à éliminer toute influence thyroïdienne maternelle. Dans la plupart des cas, dans cette expérience, le radioiode a été administré directement aux foetus par injection intramusculaire (70 µ C d'^{131}I Na répartis également entre les divers foetus d'une portée). Les rattes gestantes ont été sacrifiées 19 heures après l'injection. Nous avons étudié les thyroïdes des embryons de 18 jours de vie intra-utérine et jusqu'à la naissance. Nous avons, d'autre part, déterminé la nature des hormones circulant dans les sangs maternel et foetal et dans le placenta.

RESULTATS

a/ Thyroïdes

Les thyroïdes foetales prélevées ont été hydrolysées d'après les techniques déjà décrites (p. 129). Dans les hydrolysats de thyroïdes, nous avons pu identifier par chromatographie bidimensionnelle les mêmes corps organiques iodés

que ceux trouvés chez l'adulte et que nous avions mis en évidence à partir de 17 jours et demi de vie intra-utérine.

Nos expériences décèlent dans la thyroïde foetale un pourcentage d'iodures variable qui s'échelonne entre 12 et 25 % (résultats obtenus sur 15 portées). Le rapport $\frac{MIT}{DIT}$ est toujours supérieur à 1. On constate, en outre, que les iodothyronines représentent une faible portion des corps organiques iodés synthétisés par la glande. Le comptage des chromatogrammes en butanol ammoniacal a montré que le rapport $\frac{T4}{I}$ est faible et varie suivant les individus. Il est en moyenne de 0,5 (20 portées), bien que dans 5 portées ce rapport ait atteint 0,7. D'autre part, le rapport $\frac{T_3}{T_4}$ est en moyenne de 0,2.

b/ Plasma :

Dans le plasma foetal la proportion d'iodures est encore très forte, même en fin de gestation. Elle s'échelonne entre 67 et 80 % de la radioactivité du chromatogramme. On note cependant la présence constante de T_4 (10 % en moyenne) et l'absence de T_3 dans les chromatogrammes (Figures XXIII et XXIV). Une iodothyronine dont le R_f correspond à la T'3 a pu être décelée dans certains cas.

Le rapport Hormones/$_I$ est beaucoup plus élevé chez le foetus que chez la mère. Chez certains animaux même, nous n'avons pu mettre en évidence que des iodures dans le plasma

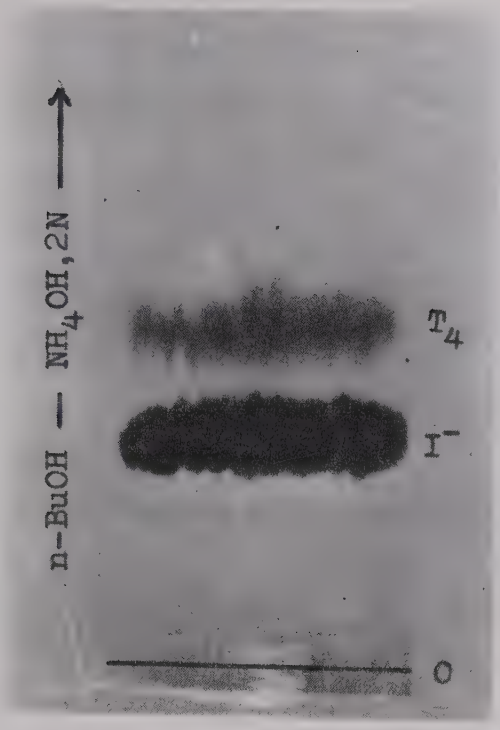

Figure XXIII

Radioautochromatogramme monodimensionnel
d'un extrait de plasma foetal (19 jours post-coïtum)

Solvant : n-butanol - NH_4OH 2N (sens descendant)

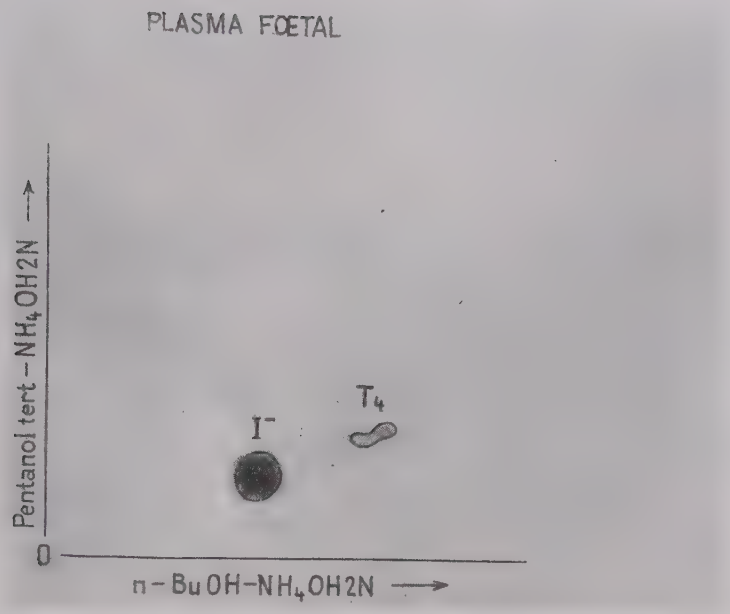

Figure XXIV

Radioautochromatogramme bidimensionnel
d'un extrait de plasma foetal (19 jours post-coïtum)

Solvants : 1) n-butanol saturé d'NH_4OH 2N - sens descendant

2) pentanol saturé d' NH_4OH 2N - sens ascendant

maternel. Ceci confirme nos propres résultats exposés dans la première partie de ce travail et qui avaient souligné le rôle important du placenta dans les échanges foeto-maternels.

c/ Placenta :

Comme nous l'avons déjà indiqué pour des foetus jeunes, l'étude chromatographique du placenta indique la présence de T_4 en même temps qu'une forte quantité d'iodures. Les chromatogrammes sont pratiquement identiques à ceux du plasma foetal (I , T_4 et dans certains cas T'3) (214).

DISCUSSION ET CONCLUSION

a/ Thyroïde :

Nos résultats montrent que la thyroïde de foetus de Rat synthétise les iodotyrosines à 17 jours post coitum et les iodothyronines ont pu être décelées quelques heures plus tard. Etudiant le même animal, GELOSO (75) a obtenu des résultats analogues aux nôtres et a signalé en outre qu'au stade de 17 jours, le rapport

$$\frac{\text{radioactivité par mg de thyroïde foetale}}{\text{radioactivité par mg de plasma foetal}}$$

est supérieur à 1. Ainsi, dès que la thyroïde foetale du Rat est capable de capter les iodures circulant dans le plasma, elle est également en mesure de donner naissance aux composés organiques iodés.

Les travaux de VAN HEYNINGEN (246) ont montré que les iodotyrosines font leur apparition dans les glandes de foetus de Souris à 15-16 jours post coitum dès que celles-ci commencent à concentrer l'iode et que la thyroxine est synthétisée 24 heures plus tard. Il semble donc que chez la Souris comme chez le Rat, la concentration d'^{131}I ne précède pas la formation des composés organiques iodés. WATERMAN et CORBMAN (251, 252) étudiant les thyroïdes des embryons de Lapin, ont, au contraire, observé une concentration d'^{131}I avant la formation d'iode organique. Les expériences de TRUNNELL et WADE (241) ont montré que la thyroïde de l'embryon de poulet concentre les iodures à 7 jours et demi mais ne synthétise la monoiodotyrosine qu'à 8 jours et demi, la diiodotyrosine à 9 jours et demi et la thyroxine à 9 jours trois quart. Ces mêmes auteurs ont mis en évidence des étapes parallèles dans des adénomes de thyroïde humaine qui présentent par ailleurs des analogies avec la structure morphologique embryonnaire. Les différents stades de la biosynthèse de l'hormone thyroïdienne dans le corps thyroïde adulte (235) sont retrouvés au cours du développement embryonnaire du poulet. Chez le Rat, il ne nous a pas été possible de mettre en évidence les mêmes étapes dans l'évolution de l'hormonogénèse. Cela pourrait s'expliquer soit par le fait que le développement de la fonction thyroïdienne aussitôt amorcé se poursuit très rapidement, soit par le fait que le mécanisme biochimique de l'hormonogénèse est

complet dès son apparition dans la thyroïde embryonnaire du Rat.

Quel que soit l'âge du foetus, nous avons trouvé un rapport $\frac{MIT}{DIT}$ supérieur à 1 (moyenne : 1,2). Un rapport du même ordre a été signalé lorsque la thyroïde du poulet est en cours de développement (241). Il en est de même non seulement dans des conditions expérimentales particulières (21, 22, 72, 126, 172, 180, 181, 191, 217, 237), mais aussi dans certains cas pathologiques (59, 234, 256).

Le rapport $\frac{MIT}{DIT}$ obtenu dans nos expériences ne paraît pas être particulier au fonctionnement de la thyroïde foetale. En effet, nos analyses chromatographiques des thyroïdes de rattes gestantes ou non gestantes ont, également et dans tous les cas, donné des rapports $\frac{MIT}{DIT}$ supérieurs à 1 (moyenne : 1,7). Ces derniers résultats sur des rats adultes, qui sont en contradiction avec les données classiques, pourraient être dûs soit à la teneur en iode de l'alimentation (Aliment M A B, n° 1, équilibré pour rats, Nourri Labo), soit à la race de nos animaux.

Les rapports T_4/I obtenus sont très inférieurs à l'unité car la thyroïde foetale de nos rats ne synthétise l'hormone thyroïdienne qu'à un faible taux. Ces résultats sont à rapprocher de ceux d'autres auteurs. En effet, dans des conditions expérimentales particulières, OYAMA (172) trouve également une faible teneur en T_4 dans la thyroïde de rat

adulte allant de pair avec un rapport $\frac{MIT}{DIT}$ élevé.

Nos expériences montrent, en outre, que dans la thyroïde foetale du Rat, la teneur relative de T_3 par rapport à T_4 est en général faible.

b/ Plasmas :

La présence de T_4 dans le plasma des embryons permet de conclure que, dès que la thyroïde du foetus est capable de synthétiser la thyroxine, elle est aussi capable de la sécréter (p. 132). GELOSO a également mis en évidence de la thyroxine dans le sang d'embryons de Rat à 18 jours post coitum (75) et en fin de gestation (74). Il ne paraît pas en être de même chez le Lapin (38) où l'excrétion des hormones dans le sang par la thyroïde foetale est si peu importante qu'elle n'exerce pas d'influence sur le test utilisé par les auteurs (rapport H/P : $\frac{\text{radioactivité des hématies}}{\text{radioactivité du plasma}}$).

Contrairement aux résultats obtenus chez l'agneau nouveau-né (128), nous n'avons pas trouvé une sécrétion préférentielle de triiodothyronine par la thyroïde foetale du Rat. En effet, les autoradiochromatogrammes de plasma foetal de Rat n'ont pas révélé la présence de T_3 et le comptage manuel centimètre par centimètre des chromatogrammes monodimensionnels (solvant : Butanol ammoniacal) n'ont indiqué que des concentrations extrêmement faibles de T_3.

L'étude comparée des plasmas maternel et foetal a mis, à nouveau, en évidence le passage à travers le placenta des iodures injectés aux foetus. Il ne semble pas en être de même en ce qui concerne la thyroxine. En effet, après l'injection de l'iode (^{131}I) aux foetus de rattes thyroïdectomisées, seuls les iodures sont généralement retrouvés dans le sang maternel bien que, dans certains cas, de faibles quantités de T_4 aient pu également y être mises en évidence. Les expériences de LYBECK et HIRVONEN (135) ont, en outre, montré que, une heure à quatre heures après l'injection de T_4 marquée aux foetus de Cobaye, on ne retrouve que peu ou pas de radioactivité dans l'organisme maternel. L'ensemble de nos résultats et ceux de LYBECK et HIRVONEN (135) semblent donc confirmer l'hypothèse que la T_4 ne passe que très difficilement du foetus à la mère. Une autre interprétation de ces résultats doit néanmoins être envisagée. En effet, il se pourrait qu'après un passage de la T_4 des foetus à la mère, l'hormone soit fixée énergiquement par les tissus maternels qui en sont privés (mères thyroïdectomisées). Dans ce dernier cas, la mise en évidence de la T_4 dans le sang maternel pourrait également devenir presque impossible.

Il convient de rappeler ici nos résultats obtenus sur le passage à travers le placenta de la 3:3':5' - triiodothyronine (T'3). Bien que des différences individuelles se manifestent, nous avons pu établir que lorsque la T'_3 est présente

dans le sang des foetus, celle-ci traverse le placenta et peut également être décelée dans le plasma de leurs mères thyroïdectomisées. Il faut, en outre, attirer l'attention sur le fait que les résultats de nos analyses chromatographiques des extraits placentaires se sont révélés toujours identiques à ceux du sang foetal.

Nous avons montré qu'au cours du 18ème jour de la gestation la thyroïde embryonnaire non encore complètement différenciée, synthétise la monoiodotyrosine, la diiodotyrosine et la thyroxine. Le début de l'hormonogénèse coïncide chez le foetus de Rat avec l'apparition de la colloïde dans la thyroïde (151, 169). A partir de 18 jours post-coitum, au moment où les premiers follicules se constituent, la thyroïde foetale commence à concentrer activement l'iode radioactif et son fonctionnement est alors semblable à celui d'une glande adulte.

II.- METABOLISME DE LA 3:5:3' -TRIIODO-L-THYRONINE CHEZ LE RAT NOUVEAU-NE DANS LES PREMIERES HEURES DE SA VIE

A la suite de nos résultats sur le fonctionnement de la thyroïde foetale du Rat, exposés plus haut dans ce chapitre nous avons étudié le métabolisme de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine chez le rat nouveau-né dans les premières heures de sa vie. Une telle étude a déjà été effectuée dans les différents

organes d'animaux adultes (82, 200, 202, 204, 205, 206) mais pas chez les foetus et les nouveau-nés.

MATERIEL ET METHODES

N'étant pas exercés à la technique de la thyroïdectomie du foetus in utero (110, 113, 116), nos expériences ont été poursuivies sur des foetus retirés des cornes utérines de rattes en fin de gestation, après laparatomie de celles-ci. Nous avons ainsi pu disposer pour l'étude du métabolisme de la 3:5:3' - triiodo-L-thyronine d'animaux (nouveau-nés) entiers, n'ayant reçu aucune alimentation et dont l'excrétion est négligeable. Bien que la thyroïdectomie soit difficile à réaliser chez les rats nouveau-nés où la mortalité est en général élevée, nous avons pu la pratiquer sous loupe binoculaire avec des résultats satisfaisants. Les nouveau-nés à terme, opérés, ont reçu par voie intramusculaire une injection de 3:5:3' -triiodo-L-thyronine (T_3) marquée (0,1 µ g, 1 µ C ^{131}I par animal). De 2 à 5 heures après l'injection de l'hormone marquée, les organismes entiers ont été congelés puis traités et extraits suivant une technique décrite précédemment (p. 47).

Une partie aliquote (3 ml) de l'extrait éthanolique-ammoniacal obtenu est déposée en une ligne de 15 cm sur un papier Whatman n° 1 et soumise à une électrophorèse

préparative (tampon $CO_3 (NH_4)_2$, 0,02 M sous 4,5 V/cm de longueur et 0,6 mA/cm de largeur, pendant 2 heures). Seuls, les iodures migrent dans ces conditions tandis que les iodothyronines restent sur la ligne de départ. Un comptage manuel de l'électrophorégramme effectué centimètre par centimètre, permet ainsi d'établir le pourcentage d'iodures contenus dans les extraits ammoniacaux des nouveau-nés entiers traités à la triiodo-thyronine, T_3. Ce pourcentage varie suivant les expériences mais dans une moyenne de 5 électrophorèses il est compris entre 29 et 30 % de la radioactivité totale de l'électrophorégramme.

On élue ensuite au butanol saturé d'eau les bandes de départ de ces électrophorégrammes préparatifs. L'éluat obtenu est alors soumis à une chromatographie monodimensionnelle préparative (solvant : n-Butanol : NH_4OH, 2N). Ce chromatogramme préparatif est découpé en quatre bandes radioactives : l'une de 5 à 9 centimètres, la deuxième de 9 à 15 centimètres, la troisième de 15 à 19 centimètres et la quatrième de 19 à 23 centimètres du départ.

L'analyse de ces bandes a permis l'identification de différents corps iodés dont la présence relève du métabolisme de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine.

RESULTATS

La première bande (5 à 9 centimètres du départ) est éluée par du butanol saturé d'eau. Cet éluat est soumis à une chromatographie monodimensionnelle (solvant : n-Butanol : NH_4OH, 2N) suivie d'électrophorèse (tampon : CO_3 $(NH_4)_2$, 0,05 M, pH 9, sous 12 V/cm de longueur et 1 mA/cm de largeur, pendant 5 heures). Deux taches radioactives ont été décelées par autoradiographie : l'une paraît être l'ester sulfurique de la triiodothyronine (S T_3) dont le R_f en butanol ammoniacal ainsi que la migration électrophorétique correspondent aux témoins (82, 200, 205, 206). La deuxième tache radioactive (X) n'a pu être identifiée (Figure XXV).

La deuxième bande du chromatogramme préparatif (9 à 15 centimètres du départ) ne contient qu'une faible radioactivité. Cette dernière a pu néanmoins être identifiée comme étant due aux iodures non éliminés par le traitement préalable (électrophorèse préparative).

La troisième bande du chromatogramme préparatif (15 à 19 centimètres du départ) est éluée par du butanol saturé d'eau. L'éluat est soumis à une chromatographie monodimensionnelle (solvant : Pentanol tertiaire saturé de NH_4OH, 2N) suivie d'électrophorèse en tampon CO_3 $(NH_4)_2$, 0,05 M, pendant 5 heures. L'autoradiographie du chromato-électrophorégramme montre la présence de la 3:5:3' -triiodo-

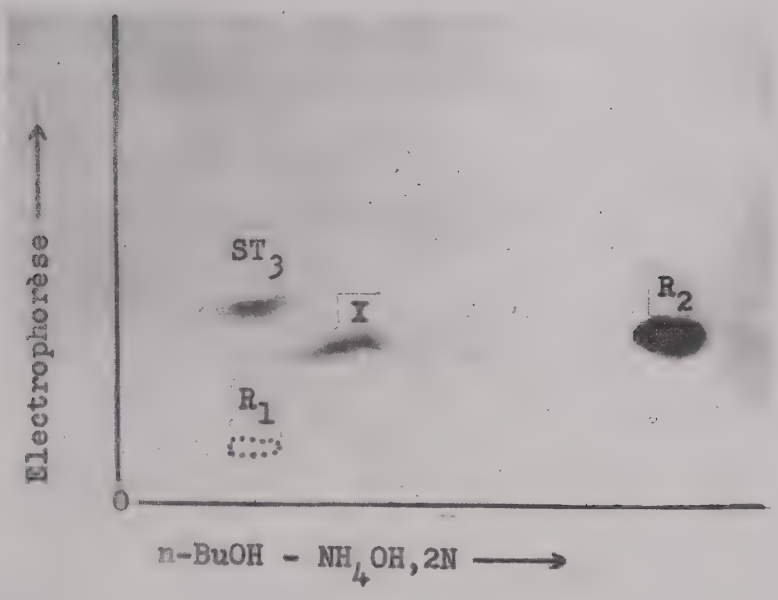

Figure XXV

Autoradiographie d'un chromatoélectrophorégramme de l'éluat butanolique du chromatogramme préparatif (bande 5 à 9cm du départ) d'un extrait de rats nouveau-nés ayant reçu de la 3:5:3'-triiodo-L-thyronine

Dimension 1 : chromatogramme en n butanol saturé par NH_4OH 2N (sens descendant)

Dimension 2 : électrophorèse 5h en tampon $CO_3(NH_4)_2$, 0,05 M pH=9

R_1 : position du corps de référence ST_3 (1ère dimension)

R_2 : position du corps de référence ST_3 (2ème dimension)

L-thyronine, substance injectée aux nouveau-nés.

La quatrième bande du chromatogramme préparatif (19 à 23 centimètres du départ) est éluée par du butanol saturé d'eau. L'éluat est ensuite soumis à une chromatographie en pentanol tertiaire saturé de NH_4OH, 2N suivie d'électrophorèse en tampon $CO_3 (NH_4)_2$, 0,05 M, pendant 5 heures. L'autoradiographie indique la présence d'un corps correspondant au dérivé acétique de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine (202, 204) (Figure XXVI).

DISCUSSION ET CONCLUSION

Le métabolisme de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine paraît être le même chez le nouveau-né et chez le rat adulte. Cependant, l'hormone administrée à des rats thyroïdectomisés quelques minutes après la naissance est très rapidement désiodée par l'organisme nouveau-né. En effet, 2 heures après l'injection de la T_3 marquée, 30 % de la radioactivité sont retrouvés à l'état d'iodures. Ce processus paraît être beaucoup plus rapide que chez l'adulte. L'étude chromatographique et électrophorétique a permis, en outre, de mettre en évidence deux produits du métabolisme de la 3:5:3' -triiodo-thyronine (T_3), à savoir : le dérivé sulfoconjugué de celle-ci ($S\ T_3$) et l'acide 3:5:3' - triiodo-thyroacétique (TA_3).

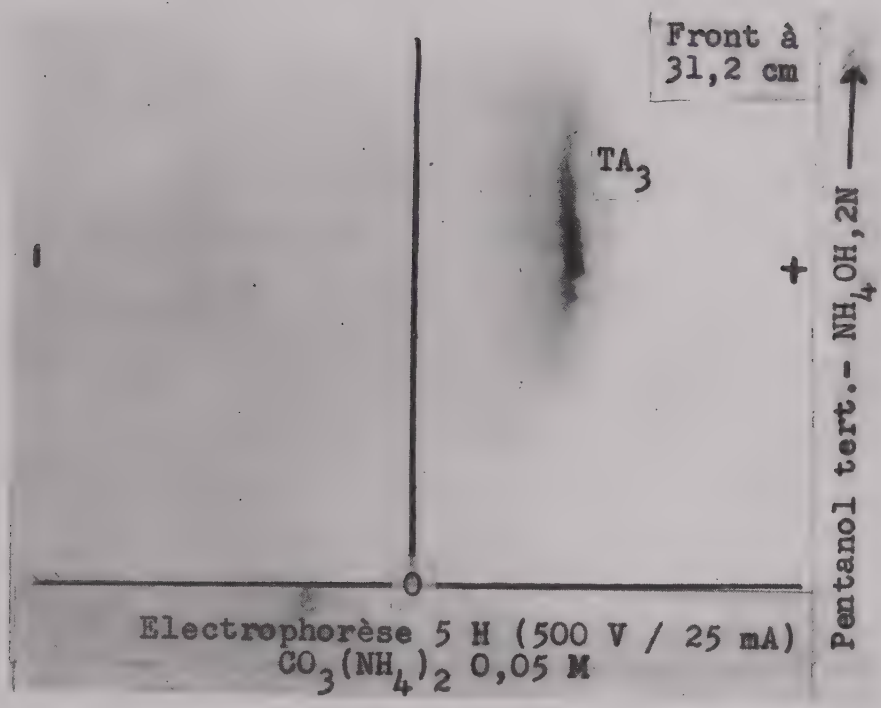

Figure XXVI

Autoradiographie d'un chromatoélectrophorégramme de l'éluat butanolique du chromatogramme préparatif (bande 19 à 23 cm du départ) d'un extrait de rats nouveau-nés ayant reçu de la 3:5:3'-triiodo-L-thyronine

Dimension 1) chromatogramme en pentanol tertiaire saturé par NH_4OH 2N (sens ascendant)

Dimension 2) électrophorèse 5h en tampon $CO_3(NH_4)_2$, 0,05 M, pH = 9

Les conclusions que l'on peut tirer de ces résultats sont que, comme chez l'animal adulte, les principales voies du métabolisme de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine par un organisme entier (rat nouveau-né) se ramènent à trois : conjugaison, oxydation et déshalogénation. La conjugaison est avant tout un mécanisme d'économie des hormones. Elle soustrait en effet à la déshalogénation complète, donc à l'inactivation, la majeure partie des iodothyronines. Les glycuroconjugés ne paraissent avoir qu'une existence éphémère. Nous n'avons pas pu les mettre en évidence dans l'organisme du nouveau-né après l'injection de T_3. Le rôle biologique de la sulfoconjugaison de la triiodo-thyronine apparaît comme étant différent d'un simple processus de détoxication (201). On pourrait le considérer comme étant lié au mécanisme physiologique de régulation de l'hormonémie et le dérivé sulfoconjugué (S T_3) constitue peut-être alors une réserve sanguine de T_3.

==========

RESUME GENERAL et CONCLUSIONS

Notre travail a d'abord eu pour but d'élucider un point particulier de l'approvisionnement de substances nécessaires à couvrir les besoins du foetus et du transfert de celles-ci à travers la paroi placentaire.

Notre étude a porté sur le transfert d'iodures radioactifs (^{131}I) et d'hormones thyroïdiennes marquées à travers le placenta du Rat (type de placenta hemochorial (84)).

I - PASSAGE DES IODURES ET DES HORMONES THYROÏDIENNES A TRAVERS LE PLACENTA

a/ Iodures :

L'iode radioactif, administré à dose traceuse d'iodures à des rattes en fin de gestation et thyroïdectomisées, est très rapidement retrouvé dans les foetus et déjà une heure après l'injection, la concentration du radioiode dans le plasma du foetus est 1,5 fois supérieure à celle de

la mère. Par la suite, le rapport

$$\frac{\text{radioactivité du Plasma foetal}}{\text{radioactivité du Plasma maternel}}$$

peut atteindre des valeurs encore plus élevées et le plasma foetal reste toujours plus radioactif que celui de la mère pendant les 22 heures qui suivent l'administration du radio-iode. Il en est de même dans d'autres espèces animales mais ces rapports, bien que variables, paraissent dans tous les cas supérieurs à ceux que nous avons obtenus chez le Rat (131).

Le placenta joue un rôle important dans le passage des iodures. Il concentre, en effet, le radioiode circulant dans le sang maternel et assure le transport des iodures aux foetus alors que la répartition du radiosodium entre les plasmas maternel et foetal paraît relever d'une simple diffusion transplacentaire. La concentration placentaire des iodures injectés aux foetus ne traduit vraisemblablement qu'une sorte de reflux des ions I^- ayant antérieurement diffusé dans le plasma maternel à travers l'organe. Le rôle du placenta apparaît comme sélectif et comme favorisant le transfert des ions $-I^-$ de la mère en fin de gestation aux foetus.

Il convient, en outre, de mentionner qu'après injection d'iodures à la mère, l'utérus concentre les ions I^- alors qu'il n'en est de même ni de l'ovaire, ni des capsules surrénales, ni des reins.

b/ 3:5:3' -triiodo-L-thyronine et 3:3' -diiodo-L-thyronine :

Si le foetus pour se développer normalement a besoin d'hormones thyroïdiennes, il peut soit les recevoir de sa mère, soit les produire lui-même. Des résultats contradictoires ayant été obtenus sur le transfert de la thyroxine de la mère aux foetus, nous avons choisi d'étudier chez des rattes thyroïdectomisées le passage transplacentaire de deux hormones qui sont particulièrement diffusibles : la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine (T_3) et la 3:3' -diiodo-L-thyronine (3.3.'T_2).

Nos résultats montrent que la T_3 est capable de traverser la paroi placentaire du Rat en fin de gestation, après administration à la mère. Cependant une désiodération a également lieu au niveau du placenta. Il semble donc que le placenta limite le passage de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine de la mère vers les foetus.

Après injection à la mère de T_3 marquée, la répartition de la radioactivité dans les divers organes étudiés est très différente de celle observée après administration d'iodures. Les ovaires et les capsules surrénales concentrent l'hormone alors que l'utérus ne retient qu'une faible radioactivité.

Bien que la 3:3' -diiodo-L-thyronine disparaisse du sang dans un délai très court (227) et qu'elle soit très rapidement concentrée par le foie (207), son passage à travers

la barrière placentaire a pu être mis en évidence. Nos résultats indiquent, en outre, que le placenta semble régler les échanges foeto-maternels de cette hormone.

La répartition de la 3:3' -diiodo-L-thyronine injectée à la mère est, dans les divers organes maternels étudiés, comparable à celle obtenue après injection de son homologue triiodé. Le fait que cette répartition soit également très différente de celle des iodures tend à montrer que la désioduration de la 3:3'T_2 est moins rapide chez le Rat qu'elle ne l'est chez l'Homme (227).

II - MODIFICATIONS DE LA FONCTION THYROÏDIENNE AU COURS DE LA GESTATION ET ROLE DES OESTROGENES

Pendant la grossesse chez la femme, des modifications importantes de la fonction thyroïdienne ont été observées : hypertrophie de la glande thyroïde, augmentation de la fixation d'^{131}I et de la concentration du "Protein-bound iodine" (PBI) et de la "Thyroxine-binding protein" (TBP). Ces modifications ont été attribuées à l'augmentation de la sécrétion des oestrogènes lesquels influenceraient, en particulier, la fixation thyroïdienne et l'utilisation périphérique des hormones thyroïdiennes.

a/ Diffusion de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine et de la L-thyroxine chez des lapines gestantes

Nos expériences ont permis de confirmer, chez le Lapin, la pénétration intracellulaire rapide de la T_3 déjà signalée chez d'autres espèces animales (68, 81, 82, 208). Cependant, la gestation ne semble pas modifier la vitesse de diffusion ni la pénétration de cette hormone dans les tissus. Il n'en est pas de même de la thyroxine dont on sait que sa diffusion est beaucoup moins rapide que celle de la T_3 (81, 82, 118, 136, 186, 228, 244). La courbe de disparition de la thyroxine est, en effet, nettement modifiée par la gestation, du moins dans les premières heures qui suivent l'injection de l'hormone. On observe un ralentissement de la pénétration cellulaire de la thyroxine. Par contre, les oestrogènes sont sans action sur la vitesse de pénétration de l'hormone chez le même animal (10).

b/ Action des oestrogènes sur la fixation de l'iode par le corps thyroïde de Rat

L'action des oestrogènes sur la fixation thyroïdienne d'^{131}I a fait l'objet de nombreuses recherches dont les résultats ont été contradictoires. Nous avons repris l'étude de ce problème chez des rattes castrées recevant soit de l'oestradiol, soit un dérivé synthétique doué de propriétés biologiques voisines, l'éther méthylique de l'acide diméthyléthylallénolique.

La fixation des iodures est très sensiblement augmentée après l'injection de l'un ou de l'autre des deux oestrogènes mais selon un rythme particulier à chacun. Une augmentation de l'iodémie a été observée dans les deux cas, elle est toutefois plus importante et plus durable après l'administration de l'éther méthylique de l'acide diméthyléthylallénolique.

Nos expériences montrent en outre que les oestrogènes n'exercent aucune influence sur la dégradation de la 3:5:3'-triiodo-L-thyronine. En effet, l'excrétion urinaire et fécale de T_3 marquée n'est pas modifiée au cours du cycle oestrien ni sous l'action d'oestrogènes ou de progestérone.

c/ Fonctionnement de la thyroïde du Rat en fin de gestation

Bien que les oestrogènes augmentent la fixation thyroïdienne d'^{131}I chez le Rat, les modifications que l'on constate au cours de la gestation ne peuvent certainement être attribuées à l'augmentation de la sécrétion de ces hormones.

Nos résultats indiquent au contraire une diminution de la concentration thyroïdienne du radioiode chez des rattes en fin de gestation. Il paraît vraisemblable d'attribuer cette diminution au fait que, à ce stade, le radioiode administré à la mère traverse rapidement la paroi placentaire et que la

thyroïde foetale, concentrant l'iode, entre alors en compétition avec la thyroïde maternelle.

Cependant, l'étude chromatographique des thyroïdes de rattes gestantes et non gestantes ne montre aucune différence significative entre ces deux groupes d'animaux, qualitative ni quantitative. Par contre, le taux de thyroxine circulante est considérablement diminué au cours de la gestation chez le Rat. On pouvait penser que ce dernier fait traduisait des modifications du transport de la thyroxine pendant la gestation.

Les électrophorèses de plasma de Rat indiquent que la thyroxine est fixée sur la zone des albumines. Chez la ratte, on n'observe aucune modification de la "Thyroxine-binding protein" (TBP) pendant la gestation. Chez le Lapin, la TBP foetale est différente de celle de l'adulte (170). Nos résultats montrent qu'il n'en est pas de même chez le Rat où la thyroxine se fixe sur les albumines dans tous les cas. Cependant, un léger décalage est à signaler dans le plasma du foetus où l'hormone se fixe préférentiellement sur une fraction voisine des préalbumines.

III - FONCTIONNEMENT DE LA THYROÏDE FOETALE ET METABOLISME DES HORMONES THYROIDIENNES CHEZ LE RAT NOUVEAU-NE

a/ Fonctionnement de la thyroïde foetale

On possède divers résultats établissant que la thyroïde embryonnaire a une certaine activité physiologique,

du moins à partir d'un stade donné du développement du foetus. Ce stade varie suivant les espèces animales et une des particularités du développement embryonnaire de la thyroïde du Rat est sa différenciation tardive, laquelle se produit peu avant la naissance. Il avait été établi par autoradiographie que c'est entre le 18ème et le 19ème jour de la gestation que l'iode radioactif est concentré par la glande foetale (77, 151, 152). Or, nous avons pu mettre en évidence, avant le 19ème jour de la gestation, de la thyroxine dans le placenta de rattes thyroïdectomisées. Ce résultat nous fait émettre l'hypothèse que cet organe pourrait être à l'origine de l'hormone thyroïdienne. Cependant, nos expériences tendent à montrer que le placenta ne peut pas suppléer à l'absence de thyroïde maternelle. Bien que le foetus, avant le 19ème jour de la gestation, ne fixe qu'une quantité très faible de radioiode, nous avons pu montrer que l'ébauche thyroïdienne, non encore différenciée, synthétise les composés organiques iodés. C'est au 17ème jour post-coitum que la thyroïde foetale commence à devenir fonctionnelle. C'est également au 17ème jour de la vie embryonnaire que les auteurs ont signalé l'apparition de la colloïde dans la glande foetale du Rat (151, 169). En outre, nos résultats montrent qu'à partir de 18 jours post-coitum, stade auquel sont décelés les premiers follicules (77, 151), la thyroïde foetale du Rat fonctionne, à peu de choses près, comme une thyroïde adulte.

b/ Métabolisme de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine chez le Rat nouveau-né

La 3:5:3' -triiodo-L-thyronine marquée, administrée à des foetus de Rat à terme prélevés par césarienne et thyroïdectomisés quelques minutes après, est rapidement désiodée. Les principales voies de dégradation de l'hormone sont les mêmes que chez l'animal adulte. Nous avons pu mettre en évidence l'acide triiodothyroacétique et le dérivé sulfoconjugué de l'hormone. Le rôle biologique de ce dernier corps apparaît comme n'étant pas dû à un simple processus de détoxication; il se pourrait que le dérivé sulfoconjugué constitue une réserve sanguine de la triiodothyronine comme on l'a envisagé chez l'adulte (201).

EN CONCLUSION, chez certaines espèces animales tout au moins, les hormones thyroïdiennes maternelles traversent la barrière placentaire. Cependant, ce transfert - lorsqu'il a lieu - ne peut se faire que vers la fin de la gestation, période à laquelle le foetus commence à synthétiser lui-même ses propres hormones. Une question reste posée néanmoins. Avant le stade où la thyroïde foetale devient fonctionnelle, stade qui varie suivant les espèces animales, les hormones thyroïdiennes ne sont-elles pas nécessaires au développement du foetus ? Des observations ont montré que la thyroïdectomie du foetus du Lapin pratiquée in utero ne modifie pas d'une manière appréciable la croissance corporelle du foetus (111,

117) alors qu'elle provoque une augmentation de la quantité totale des lipides de l'organisme foetal (116).

D'autre part, la thyroïde foetale du Lapin joue un rôle dans le métabolisme du cholestérol foetal (9) tandis que la teneur en cholestérol du foie du foetus de Rat n'est pas modifiée par la thyroïdectomie (179).

Aussi, serait-il intéressant de voir poursuivre chez des foetus thyroïdectomisés des études approfondies sur le développement de parties de l'organisme (notamment le tissu nerveux et le squelette) dont on sait qu'elles sont influencées par les hormones thyroïdiennes après la naissance.

=-=-=-=-=-0-=-=-=-=-

BIBLIOGRAPHIE

1. ALEXANDER (R.W.) et MARMORSTON (J.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 21, 243 (1961)

2. ANDREOLI (M.) et ROBBINS (J.) - 43rd Meeting Endocrine Society, June 1961, p. 29.

3. ANNISON (E.F.) et LEWIS (D.) - Biochem. J., 68, 29 p. (1958)

4. ANNISON (E.F.) et LEWIS (D.) - J. Agr. Sci. 52, 79 (1959)

5. AVANZINI (S.) et MARINONI (U.) - Ann. ostet. e ginecol. 77, 893 (1955)

6. BARAC (G.) - Clin. Chim. Acta, 3, 99 (1958)

7. BARNES (C.M.), GEORGE (L.A.) et BUSTAD (L.K.) - Endocrinology, 62, 684 (1958)

8. BARNES (C.M.), WARNER (D.E.), MARKS (S.) et BUSTAD (L.K.) - Endocrinology, 60, 325 (1957)

9. BEARN (J.G.), KOERSELMAN (H.B.) et PILKINGTON (T.R.E.) Nature, 190, 822 (1961)

10. BECKERS (C.), LULLING (J.) et DE VISSCHER (M.) - Acta Endocrinol., 30, 242 (1959)

11. BECKERS (C.) et DE VISSCHER (M.) - Presse med., 63, 1269 (1955)

12. BECKERS (C.) et DE VISSCHER (M.) - Ann. endocrinol. (Paris), 17, 127 (1956)

13. BEIERWALTES (W.H.) et ROBBINS (J.) - J. Clin. Invest., 38, 1683 (1959)

14. BENEDITT (E.P.), STRAUBE (R.L.) et HUMPHREYS (E.M.) - Proc. Soc. Biol. Med., 62, 189 (1946)

15. BERGER (M.) et NELKEN (S.) - Presse med., 66, 62 (1958)

16. BIANCHI (C.) et BECCHINI (M.F.) - Minerva nucleare, 2, 235 (1958)

17. BLUMBERG (B.S.), FARER (L.), RALL (J.E.) et ROBBINS (J.) Endocrinology, 68, 25 (1961)

18. BLUMBERG (B.S.) et ROBBINS (J.) - Endocrinology, 67, 368 (1960)

19. BOCCABELLA (A.V.) et STUELKE (R.G.) - Endocrinology, 66, 135 (1960)

20. BOGDANOVE (E.M.) et HORN (E.H.) - Endocrinology, 62, 97 (1958)

21. BOIS (I.) et LARSSON (L.G.) - Acta Endocrinol., 28, 262 (1958)

22. BOIS (I.) et LARSSON (L.G.) - Acta Endocrinol., 29, 102 (1958)

23. BOKELMANN (O.) et SCHERINGER (W.) - Arch. Gynäkol., 143, 512 (1931)

24. BRAID (F.) - Brit. Med. J., 1, 1169 (1951)

25. BRANDS (K.H.) et MONTAG (C.) - Arch. Geschwulstforsch. 6, 11 (1953)

26. BROWN-GRANT (K.) - J. Physiol. (London), 131, 70 (1956)

27. CARR (E.A.), BEIERWALTES (W.H.), RAMAN (G.), DODSON (V.N.), TANTON (J.), BETTS (J.S.) et STANBAUGH (R.A.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 19, 1 (1959)

28. CHAIKOFF (I.L.) et NICHOLS (C.W;) - Endocrinology, 44, 510 (1949)

29. CHAPMAN (E.M.), CORNER (G.W.), ROBINSON (D.) et EVANS (R.D.) - J. Clin. Endocrinol., 8, 717 (1948)

30. CHARDARD-RAIMBAULT (S.) - Compt. rend. soc. biol., 143, 40 (1949)

31. CHERDYNTSEV (S.G.) - Uchenye Zapiski, Tomskii Gosudarst. Pedag. Inst., 18, 267 (1959); Referat. Zhur. Khim. Biol. Khim. 1961, abstract n° 11S344.

32. CHRISTENSEN (L.K.) - Scand. J. Clin. Lab. Invest., 11, 326, (1959)

33. CHRISTENSEN (L.K.) - Acta Endocrinol., 33, 293 (1960)

34. CORYELL (M.N.), BEACH (E.F.), ROBINSON (A.R.), MACY (I.G.) et MACK (H.C.= - J. Clin. Invest., 29, 1559 (1955)

35. COURRIER (R.) et ARON (M.) - Compt. rend. soc. biol., 100, 839 (1929)

36. COURRIER (R.), HOREAU (A.) et JACQUES (J.) - Compt. rend., 224, 1401 (1947)

37. COURRIER (R.), MOREL (F.), ZIZINE (L.) et PSYCHOYOS (A) Compt. rend., 243, 218 (1956)

38. COURRIER (R.) et ZIZINE (L.) - Compt. rend., 245, 258 (1957)

39. CRONE (M.) et WAAGØ (G.) - Acta Physiol. Scand., 51, 84 (1961)

40. CURTIS (G.M.) et FERTMAN (M.B.) - J. Am. Med. Assoc., 121, 423 (1943)

41. DANOWSKI (T.S.), GOW (R.C.), MATEER (F.M.), EVERHART (W.C.), JOHNSTON (S.Y.) et GREENMAN (J.H.) - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 74, 323 (1950)

42. DANOWSKI (T.S.), JOHNSTON (S.Y.), PRICE (W.C.), McKELVEY (M.), STEVENSON (S.S.) ET McCLUSKEY (E.R.) - Pediatrics, 7, 240 (1951)

43. DEISS (W.P.), ALBRIGTH (E.C.) et LARSON (F.C.) - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 84, 513 (1953)

44. DESCLIN (L.) - Bruxelles méd., 35, 118 (1955)

45. DESCLIN (L.) et ERMANS (A.) - Ann. endocrinol. (Paris), 12, 238 (1951)

46. DIECKMANN (W.J.) et POTTINGER (R.) - Am. J. Obstet. Gynecol., 74, 816 (1957)

47. DINGLEDINE (W.S.), PITT-RIVERS (R.) et STANBURY (J.B.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 15, 724 (1955)

48. DONATO (L.), TURCHETTI (G.) et ZACUTTI (A.) - Boll. Soc. ital. biol. sper., 34, 260 (1958)

49. DONATO (L.), TURCHETTI (G.) et ZACUTTI (A.) - Boll. soc. ital. biol. sper., 34, 263 (1958)

50. DORFF (G.B.) - Am. J. Diseases Children, 48, 1316 (1934)

51. DOWLING (J.T.), FREINKEL (N.) et INGBAR (S.H.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 16, 280 (1956)

52. DOWLING (J.T.), FREINKEL (N.) et INGBAR (S.H.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 16, 1491 (1956)

53. DOWLING (J.T.), FREINKEL (N.) et INGBAR (S.H.) - J. Clin. Invest., 35, 1263 (1956)

54. DOWLING (J.T.), FREINKEL (N.) et INGBAR (S.H.) - J. Clin. Invest., 39, 119 (1960)

55. DOWLING (J.T.), INGBAR (S.H.) et FREINKEL (N.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 19, 1245 (1959)

56. ENGERING (N.H.) et ENGSTROM (W.W.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 19, 783 (1959)

57. ENGSTROM (W.W.) et MARKARDT (B.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 14, 215 (1954)

58. ENGSTROM (W.W.), MARKARDT (B.) et LIEBMAN (A.) - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 81, 582 (1952)

59. ERMANS (A.M.), BASTENIE (P.A.), GALPERIN (H.), BECKERS (C.), VAN DEN SCHRIECK (H.G.) et DE VISSCHER (M.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 21, 996 (1961)

60. FELDMAN (J.D.) - Endocrinology, 58, 327 (1956)

61. FELDMAN (J.D.) - Endocrinology, 59, 289 (1956)

62. FELDMAN (J.D.) - Am. J. Physiol., 188, 30 (1957)

63. FELDMAN (J.D.) - Am. J. Physiol., 192, 273 (1958)

64. FELDMAN (J.D.) et DANOWSKI (T.S.) - Endocrinology, 59, 463 (1956)

65. FERKHMIN (A.A.) - Izvest. Estestven-Nauch., 28, 176 (1957) ; Referat. Zhur. Khim. Biol. Khim. 1957, abstract n° 21.095.

66. FERRARIS (G.M.) et SCORTA (A.) - Minerva ginecol., 7, 308 (1955)

67. FLEXNER (L.B.) et POHL (H.A.) - Am. J. Physiol., 134, 344 (1941)

68. FORD (D.H.), COREY (K.R.) et GROSS (J.) - Endocrinology 61, 426 (1957)

69. FREEDBERG (I.M.), HAMOLSKY (M.W.), et FREEDBERG (A.S.) - New. Engl. J. Med., 256, 505 (1957)

70. FRIIS (T.) - Acta Endocrinol., 33, 117 (1960)

71. FRIIS (T.) et HALL (T.) - Acta Endocrinol., 24, 411 (1957)

72. GALTON (V.A.) et PITT-RIVERS (R.) - Endocrinology, 64, 835 (1959)

73. GELOSO (J.P.) - Compt. rend. soc. biol., 150, 2140 (1956)

74. GELOSO (J.P.) - Compt. rend., 246, 168 (1958)

75. GELOSO (J.P.) - Compt. rend. soc. biol., 155, 1239 (1961)

76. GERSTEN (J.) - Ohio J. Sci., 54 (3), 161 (1954)

77. GORBMAN (A.) et EVANS (H.M.) - Endocrinology, 32, 113 (1943)

78. GORBMAN (A.), LISSITZKY (S.), MICHEL (O.), MICHEL (R.) et ROCHE (J.) - Compt. rend. soc. biol., 145, 1642 (1951)

79. GORBMAN (A.), LISSITZKY (S.), MICHEL (O.), MICHEL (R.) et ROCHE (J.) - Endocrinology, 51, 546 (1952)

80. GORBMAN (A.), WATERMAN (A.), BARNES (C.M.) et BUSTAD (L.K. Endocrinology, 60, 565 (1957)

81. GROSS (J.) - Brookhaven Symposia in Biol., 7, 102 (1954)

82. GROSS (J.), FORD (D.H.), SYMCHOWICZ (S.) et MORTON (J.H.) Ciba Foundation, Colloquia on Endocrinology, 10, 182 (1957)

83. GROSS (J.) et PITT-RIVERS (R.) - Vitamins and Hormones, 11, 159 (1953)

84. GROSSER (O.) - Fruhentwicklung, Eihautbildung, und Placentation des Menschen und des Säugetiere, Munich, Bergmann. (1927)

85. GRUMBACH (M.M) et WERNER (S.C.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 16, 1392 (1956)

86. GRUMBRECHT (P.) et IOESER (A.) - Klin. Wochschr., 17, 233 (1938)

87. GUSSEROW (A.) - Arch. Gynäkol., 3, 241 (1872)

88. HALL (P.E.) et MYANT (N.B.) - J. Physiol. (London), 133, 181 (1956)

89. HALMAN (K.E.) - Clin. Sci., 17, 281 (1958)

90. HAMILTON (J.G.) - Radiology, 39, 541 (1942)

91. HAMOLSKY (M.W.), GOLODETZ (A.) et FREEDBERG (A.S.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 19, 103 (1959)

92. HAMOLSKY (M.W.), STEIN (M.) et FREEDBERG (A.S.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 17, 33 (1957)

93. HARINGTON (C.R.) - J. Chem. Soc., 1944, 193 (1944)

94. HAYASHI (Y.) - Hokkaidô Sanka Fujinka Gakkakaishi, 8, 50 (1957) et Japan Sci. Rev. Med. Sci., 6, n°2 Abstr. n° 2078 (1959)

95. HEINEMANN (M.), JOHNSON (C.E.) et MANN (E.B.) - J. Clin. Invest., 27, 91 (1948)

96. HENNEMAN (H.A.), REINEKE (E.P.) et GRIFFIN (S.A.) - J. Animal. Sci., 14, 419 (1955)

97. HERTZ (S.), ROBERTS (A.) et EVANS (R.D.) - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 38, 510 (1938)

98. HIRVONEN (L.) et LYBECK (H.) - Acta Physiol. Scand., 36, 17 (1956)

99. HODGES (R.E.), EVANS (T.C.), BRADBURY (J.T.) et KEETTEL (W.C.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 15, 661 (1955)

100. HOLBAN (R.), SAHLEANU (V.) et BOJINESNU (A.) - Studii cercetari endocrinol. 10, 489 (1959)

101. HOSKINS (L.C.), VAN ARSDEL (P.P.) et WILLIAMS (R.H.) - Am. J. Physiol., 193, 509 (1958)

102. HUDSON (G.E.) - J. Am. Med. Assoc., 97, 1513 (1931)

103. HUGHES (A.M.) - Endocrinology, 34, 69 (1944)

104. IINO (S.) et GREER (M.A.) - Endocrinology, 68, 253 (1961)

105. INGBAR (S.H.) - Endocrinology, 63, 256 (1958)

106. INGBAR (S.H.) - Ann. N.Y. Acad. Sci., 86, 440 (1960)

107. JACOBSON (A.G.) et BRENT (R.L.) - Endocrinology, 65, 408 (1959)

108. JENSEN (E.) - Acta Med. Scand., 165, Suppl. 346 (1959)

109. JOLIOT (F.), COURRIER (R.), HOREAU (A.) et SUE (P.) - Compt. rend. soc. Biol., 138, 325 (1944)

110. JOST (A.) - Arch. Anat. microsc. et morph. exp., 40, 247 (1951)

111. JOST (A.) - Arch. Anat. microsc. et morph. exp., 42, 168 (1953)

112. JOST (A.) et DANYSZ (P.) - Compt. rend. soc. biol., 146, 1062 (1952)

113. JOST (A.) et JACQUOT (R.) - Ann. endocrinol. (Paris), 16, 849 (1958)

114. JOST (A.), MOREL (F.) et MAROIS (M.) - Compt. rend. soc. biol., 143, 142 (1949)

115. JOST (A.), MOREL (F.) et MAROIS (M.) - Compt. rend. soc. biol., 146, 1066 (1952)

116. JOST (A.) et PICON (L.) - Compt. rend., 246, 1281 (1958)

117. JOST (A.), PICON (L.) et JACQUOT (R.) - J. Physiol. (Paris), 50, 335 (1958)

118. KEATING (F.R.) et ALBERT (A.) - J. Clin. Invest., 32, 580 (1953)

119. KEYNES (G.) - J. Obstet. Gynaecol. Brit. Empire, 59, 173 (1952)

120. KIESEL (G.K.) et BURNS (M.J.) - Am. J. Vet. Research, 21, 226 (1960)

121. KMENT (A.), HUBNER (A.) et STEININGER (K.) - Wien. tierärztl. Monatsschr., 45, 220 (1958)

122. KMENT (A.), LEIBETSEDER (J.) et STEININGER (K.) - Wien. tierärztl. Monatsschr., 47, 217 (1960)

123. KNOBIL (E.) et JOSIMOVICH (J.B.) Ann. N.Y. Acad. Sci., 75, 895 (1959)

124. KONEFF (A.A.), NICHOLS (C.W.), WOLFF (J.) et CHAIKOFF (I.L.) - Endocrinology, 45, 242 (1949)

125. KRUKENBERG (G.) - Arch. Gynäkol., 26, 258 (1885)

126. LACHIVER (F.) et LELOUP (J.) - Compt. rend., 241, 573 (1955)

127. LARSON (F.C.) et ALBRIGTH (E.C.) - Endocrinology, 56, 737 (1955)

128. LISSITZKY (S.) et VIGNE (J.) - Ann. endocrinol. (Paris) 20, 506 (1959)

129. LOGOTHETOPOULOS (J.) et SCOTT (R.F.) - Nature, 175, 775 (1955)

130. LOGOTHETOPOULOS (J.) et SCOTT (R.F.) - J. Endocrinol., 14, 217 (1956)

131. LOGOTHETOPOULOS (J.) et SCOTT (R.F.) - J. Physiol. (London), 132, 365 (1956)

132. LONGSWORTH (L.G.), CURTIS (R.M.) et PEMBROKE (R.H.) - J. Clin. Invest., 24, 46 (1945)

133. LYBECK (H.) - Acta Physiol. Scand., 37, 215 (1956)

134. LYBECK (H.) - Acta Med. Scand. Suppl., 327, (1957)

135. LYBECK (H.) et HIRVONEN (L.) - Ann. Med. Exp. et Biol. Fenniae (Helsinki), 34, 129 (1956)

136. MACLAGAN (N.F.) et WILKINSON (J.H.) - J. Physiol. (London) 125, 405 (1954)

137. MAGALOTTI (M.F.), HUMMON (I.F.) et HIERSCHIBIEL (E.) - Am. J. Roentgenol., Radium Therapy Nuclear Med., 81, 47 (1959)

138. MAN (E.B.), PICKERING (D.E.), WALKER (J.) et COOKE (R.E.) Pediatrics, 9, 32 (1952)

139. MARINE (D.) - Physiol. Rev., 2, 521 (1922)

140. MAROIS (M.) et MOREL (F.) - Arch. Anat. histol. et embryol., 34, 275 (1951)

141. MAURER (W.) et MULLER (E.R.) - Biochem. Z., 324, 325 (1953)

142. MAURER (W.) et REICHENBACH (L.) - Naturwiss., 39, 261 (1952)

143. MAYER (A.) - Arch. Gynäkol., 137, I, (1929)

144. MAYER (P.) - Chirurg., 2, 431 (1817)

145. McCLENDON (J.F.) et McLENNAN (C.E.) - Proc. soc. exper. biol. med., 40, 553 (1939)

146. MERKULOV (M.F.) - Farmakol, i Toksikol., 21, 34 (1958)

147. MILCU (S.M.), LUPULESCOU (A.) et BOJINESCU (A.L.) - Proc. Inter. Conf. Peaceful Uses Atomic Energy, Geneva, 10, 327 (1955)

148. MITCHELL (M.L.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 18, 1437 (1958)

149. MITCHELL (M.L.), HARDEN (A.B.) et O'ROURKE (M.E.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 20, 1474 (1960)

150. MITCHELL (M.L.), O'ROURKE (M.E.) et HARDEN (A.B.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 21, 1448 (1961)

151. MITSKEVICH (M.S.) - The glands of internal secretion in embryonic development of birds and mammals, Academy of Sciences U.S.S.R., 1957, 246 pages.

152. MITSKEVITCH (M.S.) et MAMUL (Y.V.) - Compt. rend. acad. sci. U.R.S.S., 88, 733 (1953)

153. MONEY (W.L.), KRAINTZ (L.), FAGER (J.), KIRSCHNER (L.) et RAWSON (R.W.) - Endocrinology, 48, 682 (1951)

154. MOON (R.C.) et TURNER (C.W.) - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 103, 66 (1960)

155. MOORE (D.H.), DU PAN (R.M.) et BUATON (C.L.) - Am. J. Obstet. Gynecol., 57, 312 (1949)

156. MOSSMAN (H.W.) - Am. J. Anat., 37, 433 (1925)

157. MUSSEY (R.D.) - Am. J. Obstet. Gynecol., 36, 529 (1938)

158. MYANT (N.B.) - J. Physiol. (London), 135, 426 (1957)

159. MYANT (N.B.) - Clin. Sci., 17, 75 (1958)

160. MYANT (N.B.) - J. Physiol. (London), 142, 329 (1958)

161. MYANT (N.B.) et OSORIO (C.) - J. Physiol. (London), 146, 344 (1959)

162. MYANT (N.B.) et OSORIO (C.) - J. Physiol. (London), 151, 66 (1960)

163. NATAF (B.), SFEZ (M.), MICHEL (R.) et ROCHE (J.) - Compt. rend. soc. biol., 150, 324 (1956)

164. NATAF (B.), SFEZ (M.), MICHEL (R.) et ROCHE (J.) - Compt. rend. soc. biol. 150, 1088 (1956)

165. NICLOUX (M.) - L'obstétrique, 2ème année, 840 (1909).

166. NOACH (E.L.) - Acta Endocrinol., 18, 454 (1955)

167. NOACH (E.L.) - Acta Endocrinol., 19, 127 (1955)

168. NOBLE (M.J.D.) et ROWLANDS (S.) - J. Obstet. Gynaecol. Brit. Empire, 60, 892 (1953)

169. NOUMURA (T.) - Japan, J. Zoöl., 12, 301 (1959)

170. OSCRIO (C.) et MYANT (N.B.) - Nature, 182, 866 (1958)

171. OSORIO (C.) et MYANT (N.B.) - Brit. Med. Bull., 16, 159 (1960)

172. OYAMA (T.) - Endocrinology, 65, 56 (1959)

173. PAABY (P.) - Acta Obstet. Gynecol. Scand., 37, 69 (1958)

174. PAABY (R.) - J. Obstet. Gynaecol. Brit. Empire, 67, 43 (1960)

175. PARKIN (G.) et GREENE (J.A.) - J. Clin. Endocrinol., 3, 466 (1943)

176. PASCHKIS (K.E.), CANTAROW (A.) et PEACOCK (W.C.) - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 68, 485 (1948)

177. PENDE (G.), FERRINI (O.), GIORDANO (G.) et ROMANO (P.M.) Arch. "E. Maragliano" patol. e clin., 14, 49 (1958)

178. PETERSON (R.R.) et YOUNG (W.C.) - Endocrinology, 50, 218 (1952)

179. PICON (L.) - Compt. rend., 252, 4052 (1961)

180. PITT-RIVERS (R.), GALTON (V.A.) et HALMI (N.S.) - Endocrinology, 63, 699 (1958)

181. PITT-RIVERS (R.), HUBBLE (D.) et HOATHER (W.H.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 17, 1313 (1957)

182. POCHIN (E.E.) - Clin. Sci., 11, 441 (1952)

183. POSTEL (S.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 16, 927 (1956)

184. POSTEL (S.) - Endocrinology, 60, 53 (1957)

185. PSYCHOYOS (A.) - Compt. rend. soc. biol., 150, 675 (1956)

186. RALL (J.E.), ROBBINS (J.), BECKER (D.) et RAWSON (R.W.) - J. Clin. Invest., 32, 596 (1953)

187. RANKIN (R.M.) - Anat. Record., 80, 123 (1941)

188. RAWSON (R.W.), RALL (J.E.), PEARSON (O.H.), ROBBINS (J.), POPPELL (H.F.) et WEST (C.D.) - Am. J. Med. Sci., 226, 405 (1953)

189. REINEKE (E.P.) et SOLIMAN (F.A.) - Federation Proc., 12, 114 (1953)

190. REINEKE (E.P.) et SOLIMAN (F.A.) - Iowa State Coll. J. Sci., 28, 67 (1953)

191. RICHARDS (J.B.) et INGBAR (S.H.) - Endocrinology, 65, 198 (1959)

192. ROBBINS (J.) - Federation Proc., 15, 153 (1956)

193. ROBBINS (J.), APTER (R.A.) et RALL (J.E.) - Program of the Endocrine Soc., 39th Meeting, p. 50 (1957)

194. ROBBINS (L.R.) et MURPHY (M.E.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 19, 1292 (1959)

195. ROBBINS (J.) et NELSON (J.H.) - J. Clin. Invest., 37, 153 (1958)

196. ROBBINS (J.) et RALL (J.E.) - J. Clin. Invest., 34, 1331 (1955)

197. ROBBINS (J.) et RALL (J.E.) - Recent Progr. in Hormone Research, 13, 161 (1957)

198. ROBBINS (J.) et RALL (J.E.) - Physiol. Rev., 40, 415 (1960)

199. ROBERTSON (H.A.) et FALCONER (I.R.) - J. Endocrinol., 22, 133 (1961)

200. ROCHE (J.), MICHEL (R.), CLOSON (J.) et MICHEL (O.) - Compt. rend. soc. biol., 152, 6 (1958)

201. ROCHE (J.), MICHEL (R.), CLOSON (J.) et MICHEL (O.) - Compt. rend. soc. biol., 152, 291 (1958)

202. ROCHE (J.), MICHEL (R.) et JOUAN (P.) - Bull. soc. chim. biol., 38, 941 (1956)

203. ROCHE (J.), MICHEL (R.), JOUAN (P.) et WOLF (W.) - Bull. soc. chim. biol., 37, 819 (1955)

204. ROCHE (J.), MICHEL (R.), JOUAN (P.) et WOLF (W.) - Endocrinology, 59, 425 (1956)

205. ROCHE (J.), MICHEL (R.), MICHEL (O.) et ETLING (N.) - Compt. rend., 245, 1089 (1957)

206. ROCHE (J.), MICHEL (O.), MICHEL (R.) et TATA (J.) - Biochim. et Biophys. Acta, 13, 471 (1954)

207. ROCHE (J.), MICHEL (R.), NUNEZ (J.) et ETLING (N.) - Compt. rend. soc. biol., 149, 1215 (1955)

208. ROCHE (J.), MICHEL (R.), THIEBLEMONT (P.), MICHEL (O.) et RICHARD (S.) - Compt. rend. soc. biol., 153, 949 (1959)

209. ROCHE (J.), MICHEL (R.), WOLF (W.) et NUNEZ (J.) - Biochim. et Biophys. Acta, 19, 308 (1956)

210. RUSSEL (K.P.) - Obstet. Gynecol. Survey, 9, 157 (1954)

211. RUSSEL (K.P.), TANAKA (S.) et STARR (P.) - Am. J. Obstet. Gynecol., 79, 718 (1960)

212. SANDIFORD (I.), et WHEELER (T.) - J. Biol. Chem., 62, 329 (1924)

213. SCHAUENSTEIN (A.) et SPAETH (S.) - Jahrb. Kinderheilk., 2, 13 (1859)

214. SFEZ (M.) et NATAF (B.) - Bull. soc. chim. biol., 42, 419 (1960)

215. SINGH (B.P.), BENNETT(L.R.), ANDERSON (L.) et KRIMS (E.) Am. J. Obstet. Gynecol., 71, 839 (1956)

216. SINGH (B.P.), MORTON (D.G.), KRIMS (E.) et DONLEY (J.) - Am. J. Obstet. Gynecol., 72, 607 (1956)

217. SLINGERLAND (D.W.), GRAHAM (D.E.), JOSEPHS (R.K.), MULVEY (P.F.), TRAKAS (A.P.), et YAMAZAKI (E.) - Endocrinology, 65, 178 (1959)

218. SMITH (G.E.) - J. Biol. Chem., 29, 215 (1917)

219. SMITH (G.V.) et SMITH (O.W.) - Physiol. Rev., 28, 1 (1948)

220. SMITHIES (O.) - Biochem. J., 61, 629 (1955)

221. SOLIMAN (F.A.) et BADAWI (H.M.) - Nature, 177, 235 (1956)

222. SOLIMAN (F.A.) et REINEKE (E.P.) - J. Endocrinol., 10, 305 (1954)

223. SOLIMAN (F.A.) et REINEKE (E.P.) - Am. J. Physiol., 178, 89 (1954)

224. SOLIMAN (F.A.) et REINEKE (E.P.) - Am. J. Physiol., 183, 63 (1955)

225. SØRENSEN (P.H.) - Yearbook Royal Vet. Agric. Coll. Copenhagen Denmark, p. 64 (1956)

226. SPEERT (H.), QUIMBY (E.H.) et WERNER (S.C.) - Surg. Gynecol. Obstet., 93, 230 (1951)

227. STANBURY (J.B.) et MORRIS (M.L.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 17, 1324 (1957)

228. STERLING (K.), LASHOF (J.C.) et MAN (E.B.) - J. Clin. Invest., 33, 1031 (1954)

229. STERLING (K.) et TABACHNICK (M.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 21, 456 (1961)

230. STODDARD (F.J.), ENGSTROM (W.W.), HOVIS (W.F.), SERVIS (L.T.) et WATTS (A.D.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 17, 561 (1957)

231. STOFFER (R.P.), KOENEKE (I.A.), CHESKY (V.E.) et HELLWIG (C.A.) - Am. J. Obstet. Gynecol., 74, 300 (1957)

232. TANAKA (S.) et STARR (P.) - Acta Endocrinol., 31, 161 (1959)

233. TANAKA (S.) et STARR (P.) - J. Clin. Endocrinol.and Metabolism, 19, 84 (1959)

234. TATA (J.), RALL (J.E.) et RAWSON (R.W.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 16, 1554 (1956)

235. TAUROG (A.) et CHAIKOFF (I.L.) - J. Biol. Chem., 169, 49 (1947)

236. TAUROG (A.), EVANS (E.S.), POTTER (G.D.) et CHAIKOFF (I.L.) - Endocrinology, 67, 635 (1960)

237. TAUROG (A.), TONG (W.), et CHAIKOFF (I.L.) - Endocrinology, 62, 646 (1958)

238. TAVMERGEN (H.) et MAYER (G.) - Med. Monatsschr. 14, 173 (1960)

239. THERESA (S.) - Bull. biol. med. exp. U.R.S.S., 7, 544 (1939)

240. TOMICH (E.G.) et WOOLETT (E.A.) - Lancet, 264, 726 (1953)

241. TRUNNELL (J.B.) et WADE (P.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 15, 107 (1955)

242. UUSPÄÄ (V.J.) et JÄRVINEN (P.A.) - Ann. Med. Exp. et Biol. Fenniae (Helsinki), 33, 271 (1955)

243. UUSPÄÄ (V.J.) et JÄRVINEN (P.A.) - Chem. Zentr., 129, 1614 (1958)

244. VAN ARSDEL (P.P.), HOGNESS (J.R.), WILLIAMS (R.H.) et HELGEE (N.) - Endocrinology, 55, 332 (1954)

245. VAN ARSDEL (P.P.) et WILLIAMS (R.H.) - J. Biol. Chem., 223, 431 (1956)

246. VAN HEYNINGEN (H.E.) - Endocrinology, 69, 720 (1961)

247. VAN MIDDLESWORTH (L.) - Science, 128, 597 (1958)

248. VAN ZYL (A.) - J. Endocrinol., 14, 317 (1957)

249. VERAIN (A.) et VERAIN-PINOY (A.) - Compt. rend., 251, 3079 (1960)

250. WADA (H.), BERSWORDT-WALLRABE (R.V.) et TURNER (C.W.) - Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 102, 608 (1959)

251. WATERMAN (A.J.) et GORBMAN (A.) - Anat. Record, 117, 612 (1953)

252. WATERMAN (A.J.) et GORBMAN (A.) - J. Expl. Zool., 132, 509 (1956)

253. WOLTERINK (L.F.), LEE (C.C.), OLSEN (K.) et MURRAY (M.) - Federation Proc., 9, 138 (1950)

254. WRIGHT (E.) - New Zealand J. Agr. Research, 1, 224 (1958)

255. WRIGHT (E.) et SINCLAIR (D.F.) - New Zealand J. Agr. Research, 2, 933 (1959)

256. YAMAZAKI (E.), NOGUCHI (A.) et SLINGERLAND (D.W.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 19, 1437 (1959)

257. YAMAZAKI (E.), NOGUCHI (A.) et SLINGERLAND (D.W.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 20, 794 (1960)

258. ZINGG (W.) et PERRY (W.F.) - J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 13, 712 (1953)

TABLE DES MATIERES

Pages

TRAVAUX ANTERIEURS

1.- Passage des iodures et des hormones thyroïdiennes à travers le placenta 3

2.- Modifications de la fonction thyroïdienne au cours de la gestation 8

3.- Fonctionnement de la thyroïde foetale 11

RESUME ET CONCLUSION DES TRAVAUX ANTERIEURS OBJET DE RECHERCHES 16

RECHERCHES PERSONNELLES

Première Partie

PASSAGE DES IODURES ET DES HORMONES THYROÏDIENNES A TRAVERS LE PLACENTA

I.- Transfert des iodures à travers la barrière placentaire 20

Introduction 20

Matériel et Méthodes 22

Résultats 23

1°) Répartition d'^{131}I Na dans les sangs maternel et foetal 23

2°) Concentration placentaire des iodures . 31

3°) Répartition des iodures dans quelques organes de rattes gestantes et dans le liquide amniotique 38

Conclusion 43

Pages

II.- Passage d'hormones thyroïdiennes à travers le placenta

1.- Transfert de 3:5:3' -triiodo-L-thyronine entre mère et foetus chez le Rat en fin de gestation 44

Introduction 44

Matériel et Méthodes 45

Résultats 48

A) Passage transplacentaire de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine 48

B) Répartition de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine 56

Discussion et conclusion 58

2.- Transfert de la 3:3' -diiodo-L-thyronine entre mère et foetus chez le Rat en fin de gestation 62

Introduction 62

Matériel et Méthodes 62

Résultats 64

Conclusion 70

Deuxième Partie

MODIFICATIONS DE LA FONCTION THYROÏDIENNE AU COURS DE LA GESTATION ET ROLE DES OESTROGENES

I.- Diffusion de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine et de la L-thyroxine chez des Lapines en fin de gestation 73

Introduction 73

Matériel et Méthodes 74

Pages

Résultats 76

Discussion et Conclusion 84

II.- Influence des oestrogènes sur le fonctionnement de la Thyroïde du Rat 85

Introduction 85

Matériel et Méthodes 87

Résultats 89

Discussion 97

Conclusion 99

III.- Fonctionnement de la thyroïde du Rat en fin de gestation 99

Introduction 99

1°) Fixation d'iode (^{131}I) par la thyroïde 100

Matériel et Méthodes 100

Résultats 101

2°) Etude chromatographique 104

Matériel et Méthodes 105

Résultats 106

3°) Fixation de la thyroxine sur les protéines du plasma 109

Matériel et Méthodes 111

Résultats 113

Discussion 115

Pages

Troisième Partie

FONCTIONNEMENT DE LA THYROÏDE FOETALE DU RAT ET METABOLISME DE LA 3:5:3' -triiodo-L-thyronine CHEZ LE NOUVEAU-NE

I.- Fonctionnement de la thyroïde foetale et rôle du placenta 118

Introduction 118

1) Mise en évidence d'hormones thyroïdiennes dans le placenta de Rat 120

Matériel et Méthodes 120

Résultats 121

Discussion 125

2) Début du fonctionnement de la thyroïde foetale du Rat 127

Matériel et Méthodes 127

Résultats 129

3) Fonctionnement de la thyroïde foetale à partir du 18ème jour 132

Matériel et Méthodes 132

Résultats 135

Discussion et Conclusion 139

II.- Métabolisme de la 3:5:3' -triiodo-L-thyronine chez le nouveau-né 144

Matériel et Méthodes 145

Résultats 147

Discussion et Conclusion 149

RESUME GENERAL ET CONCLUSIONS 152

BIBLIOGRAPHIE 162

TABLE DES MATIERES 181

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Acquisitions récentes sur la synthèse des séquences spécifiques d'acides aminés dans les protéines.

VU ET APPROUVÉ :
Paris, le 23 Mai 1962
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
Marc ZAMANSKY

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Jean ROCHE